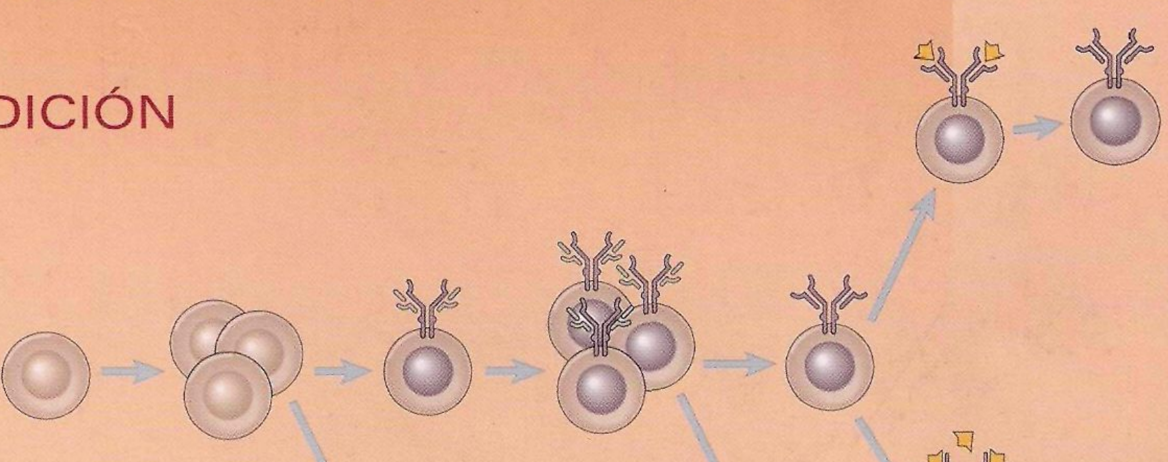
Acceso
electrónico
+
extras
interactivos
studentconsult.co

Abul K. Abbas
Andrew H. Lichtman
Shiv Pillai

www.el12cirujano.blogspot.com/

INMUNOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR

6.ª EDICIÓN



ELSEVIER
SAUNDERS

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

1 - INMUNOLOGÍA

www.el12cirujano.blogspot.com

Abul K. Abbas, MBBS
Professor and Chair
Department of Pathology
University of California-San Francisco
San Francisco, California

Andrew H. Lichtman, MD, PhD
Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Shiv Pillai, MBBS, PhD
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital Cancer Center
Boston, Massachusetts

www.el12cirujano.blogspot.com

INMUNOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR

6.ª EDICIÓN

ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

QW 504
· ABB 6i
ej3

Índice

SECCIÓN I Introducción al sistema inmunitario

1. PROPIEDADES GENERALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS 3

2. *INMUNIDAD INNATA 19*

3. CÉLULAS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO 47

SECCIÓN II Reconocimiento de antígenos

4. ANTICUERPOS Y ANTÍGENOS 75

5. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD 97

6. PROCESAMIENTO DEL ANTÍGENO Y PRESENTACIÓN A LOS LINFOCITOS T 113

7. RECEPTORES DEL ANTÍGENO Y MOLÉCULAS ACCESORIAS DE LOS LINFOCITOS T 137

SECCIÓN III Maduración, activación y regulación de los linfocitos

8. DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS Y REORGANIZACIÓN Y EXPRESIÓN DE LOS GENES DE LOS RECEPTORES DEL ANTÍGENO 153

9. ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T 189

10. ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS B Y PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS 215

11. TOLERANCIA INMUNITARIA 243

SECCIÓN IV Mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias

12. CITOCINAS 267

13. MECANISMOS EFECTORES DE LA INMUNIDAD CELULAR 303

14. MECANISMOS EFECTORES DE LA INMUNIDAD HUMORAL 321

SECCIÓN V Inmunidad en la defensa y en la enfermedad

15. INMUNIDAD FRENTE A LOS MICROBIOS 351

16. INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE 375

17. INMUNIDAD ANTITUMORAL 397

18. ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR RESPUESTAS INMUNITARIAS: HIPERSENSIBILIDAD Y AUTOINMUNIDAD 419

19. HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA 441

20. INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS 463

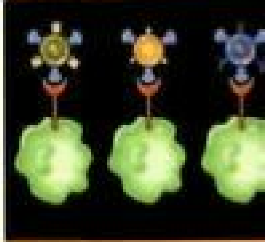
Apéndice I: GLOSARIO 489

Apéndice II: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE DETERMINADAS MOLÉCULAS CD 519

Apéndice III: TÉCNICAS DE LABORATORIO DE USO HABITUAL EN INMUNOLOGÍA 525

Índice alfabético 539

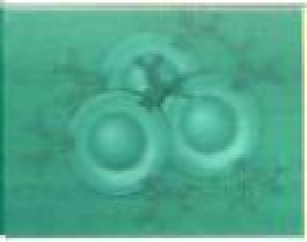
Sección I

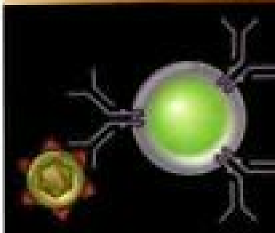


Introducción al sistema inmunitario

Los tres primeros capítulos de este libro presentan el vocabulario utilizado en el campo de la inmunología y los componentes de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. En el capítulo 1 describimos los tipos de respuestas inmunitarias con sus propiedades generales y ofrecemos una visión general sobre las respuestas inmunitarias frente a los microbios. En el capítulo 2 exponemos las primeras fases que componen la respuesta inmunitaria innata frente a los patógenos infecciosos. El capítulo 3 está dedicado a describir las células y los tejidos que forman el sistema inmunitario adaptativo, insistiendo en su organización anatómica y en las relaciones entre su estructura y su función. Esta sección sienta las bases para un análisis más minucioso acerca de la manera en que el sistema inmunitario reconoce los antígenos y responde a ellos.

Capítulo 1





PROPIEDADES GENERALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

***Inmunidad innata y adaptativa*, 4**

Tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, 6

Características principales de las respuestas inmunitarias adaptativas, 9

Componentes celulares del sistema inmunitario adaptativo, 11

Introducción a las respuestas inmunitarias contra los microbios, 13
- Las primeras fases de la respuesta inmunitaria innata contra los microbios, 13
- La respuesta inmunitaria adaptativa, 13
- La captación y muestra de los antígenos microbianos, 14
- Reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos, 14
- Inmunidad celular: activación de los linfocitos T y eliminación de los microbios intracelulares, 15
- Inmunidad humoral: activación de los linfocitos B y eliminación de los microbios extracelulares, 16
- Memoria inmunitaria, 16

Resumen, 16

El término *inmunidad* deriva de la palabra latina *immunitas*, término que designa la protección ofrecida a los senadores romanos como defensa frente a cualquier acción judicial durante el ejercicio de su cargo. En un sentido histórico, inmunidad significaba protección contra la enfermedad y, más en concreto, contra una enfermedad infecciosa. Las células y las moléculas responsables de su ejecución constituyen el **sistema inmunitario**, y su reacción conjunta y coordinada frente a la entrada de sustancias ajenas se denomina **respuesta inmunitaria**.

La función fisiológica del sistema inmunitario consiste en la defensa contra los microorganismos infecciosos. Sin embargo, incluso una sustancia ajena que no tenga carácter infeccioso puede despertar una respuesta inmunitaria. Asimismo, aquellos mecanismos que en condiciones normales protegen a las personas de las infecciones y eliminan las sustancias ajenas, en algunas circunstancias también son capaces de provocar una lesión tisular y una enfermedad. Por tanto, una definición más global de la respuesta inmunitaria señala que es una reacción desplegada tanto frente a los componentes de los microorganismos como a macromoléculas, del tipo de las proteínas y los polisacáridos, y a pequeños compuestos químicos que sean reconocidos como ajenos, con independencia de las consecuencias fisiológicas o patológicas que pueda acarrear una reacción de esta clase. La inmunología es el estudio de las respuestas inmunitarias en este sentido más amplio, así como de los fenómenos celulares y moleculares que suceden después de que un organismo tropiece con microbios y con otras macromoléculas ajenas.

Los historiadores suelen atribuir a Tucídides, en la Grecia del siglo v a. C., la primera mención de la inmunidad con relación a una infección a la que denominó «peste» (aunque probablemente no fuera la peste bubónica que conocemos en la actualidad). El concepto de inmunidad pudo haber existido mucho antes, tal como indica la costumbre difundida en la antigua China de dotar a los niños de una resistencia frente a la viruela haciéndoles inhalar polvos obtenidos a partir de las lesiones cutáneas de aquellos pacientes que estuvieran en fase de recuperación de la enfermedad. La inmunología, en su forma moderna, es una ciencia experimental, cuyas explicaciones sobre los fenómenos inmunitarios están basadas en observaciones experimentales, y sus conclusiones se extraen a partir de ellas. La evolución de este campo como tal disciplina experimental ha estado a expensas de nuestra capacidad para manipular el funcionamiento del sistema inmunitario en condiciones controladas. Desde el punto de vista histórico, el primer ejemplo claro de esta manipulación, que sigue figurando entre los más impresionantes jamás recogido, fue el éxito obtenido por Edward Jenner en la vacunación contra la viruela. Jenner, un médico inglés, se dio cuenta de que después de recuperarse de la viruela vacuna, los ordeñadores nunca contraían su otra vertiente más seria, la propia viruela. A partir de esta observación, inyectó el material procedente de una pústula de viruela vacuna en el brazo de un niño de 8 años. Pero cuando más tarde se le inoculó la viruela deliberadamente, no contrajo la enfermedad. El histórico tratado de Jenner sobre la **vacunación** (del latín *vaccinus*, relacionado con las vacas o procedente de ellas) se publicó en 1798. Con ello, dio lugar a su aceptación generalizada como método para generar inmunidad frente a las enfermedades infecciosas, y la vacunación sigue siendo la técnica más eficaz para prevenir las infecciones (tabla 1-1). Un testimonio elocuente sobre la importancia de la inmunología lo ofreció la declaración hecha pública por la Organización Mundial de la Salud en 1980 de que la viruela era la primera enfermedad erradicada en el mundo a través de un programa de vacunación.

Desde los años sesenta, nuestros conocimientos acerca del sistema inmunitario y sus funciones han experimentado una notable transformación. Los avances alcanzados en las técnicas de cultivo celular (como la producción de anticuerpos monoclonales), la inmunoquímica, los procedimientos de recombinación del ADN, la radiocristalografía y la creación de animales con una alteración genética (en especial, los ratones transgénicos y los que llevan genes inactivados) han hecho que la inmunología dejara de ser una ciencia eminentemente descriptiva para convertirse en otra capaz de explicar los diversos fenómenos inmunitarios en términos estructurales y bioquímicos. En este capítulo, esbozamos los rasgos generales que caracterizan las respuestas inmunitarias y presentamos los conceptos que forman los pilares de la inmunología moderna y se repiten a lo largo del libro.

INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA

La defensa contra los microorganismos tiene lugar a través de las primeras reacciones correspondientes a la inmunidad innata y las respuestas posteriores a cargo de la inmunidad adaptativa (figura 1-1 y tabla 1-2). La **inmunidad innata** (también llamada inmunidad natural o espontánea) aporta la primera línea de defensa frente a los microbios. Está constituida por unos mecanismos de defensa celulares y bioquímicos ya instaurados incluso antes de contraerse la infección y preparados para responder con rapidez una vez producida. Estos mecanismos sólo reaccionan ante los microbios (y los derivados de las células dañadas), y responden básicamente de la misma manera cada vez que se repite una infección. Los principales componentes de la inmunidad innata son los siguientes: 1) barreras físicas y químicas, como los epitelios y las sustancias antimicrobianas formadas en sus superficies; 2) células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos) y linfocitos citolíticos naturales (NK); 3) proteínas sanguíneas, como los factores del sistema del complemento y otros mediadores de la inflamación; y 4) unas proteínas denominadas citocinas, que regulan y coordinan muchas de las actividades de las células encargadas de la inmunidad innata. Los mecanismos de la inmunidad innata son específicos para aquellas estructuras comunes a los grupos de microbios afines y no tienen por qué distinguir la existencia de diferencias sutiles entre las sustancias ajenas.

A diferencia de la inmunidad innata, hay otras respuestas inmunitarias que son estimuladas por la exposición a los microorganismos infecciosos, cuya magnitud y capacidad defensiva crece con cada exposición sucesiva a un microor-

Tabla 1-1. Eficacia de las vacunas contra algunas enfermedades infecciosas frecuentes

Enfermedad	Número máximo de casos (año)	Número de casos en 2004	Variación porcentual
Difteria	206.939 (1921)	0	−99,99
Sarampión	894.134 (1941)	37	−99,99
Parotiditis	152.209 (1968)	236	−99,90
Tos ferina	265.269 (1934)	18.957	−96,84
Poliomielitis (paralítica)	21.269 (1952)	0	−100
Rubéola	57.686 (1969)	12	−99,98
Tétanos	1560 (1923)	26	−98,33
Haemophilus influenzae de tipo B	~20.000 (1984)	16	−99,92
Hepatitis B	26.611 (1985)	6632	−75,08

Esta tabla manifiesta el descenso llamativo registrado en la incidencia de determinadas enfermedades infecciosas que cuentan con una vacuna eficaz.
Adaptado a partir de Orenstein WA, AR Hinman, KJ Bart y SC Hadler. Immunization. In: Mandell GL, JE Bennett y R Dolin (eds). Principles and Practices of Infectious Diseases, 4th ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, and Morbidity and Mortality Weekly Report 53:1213-1221, 2005.

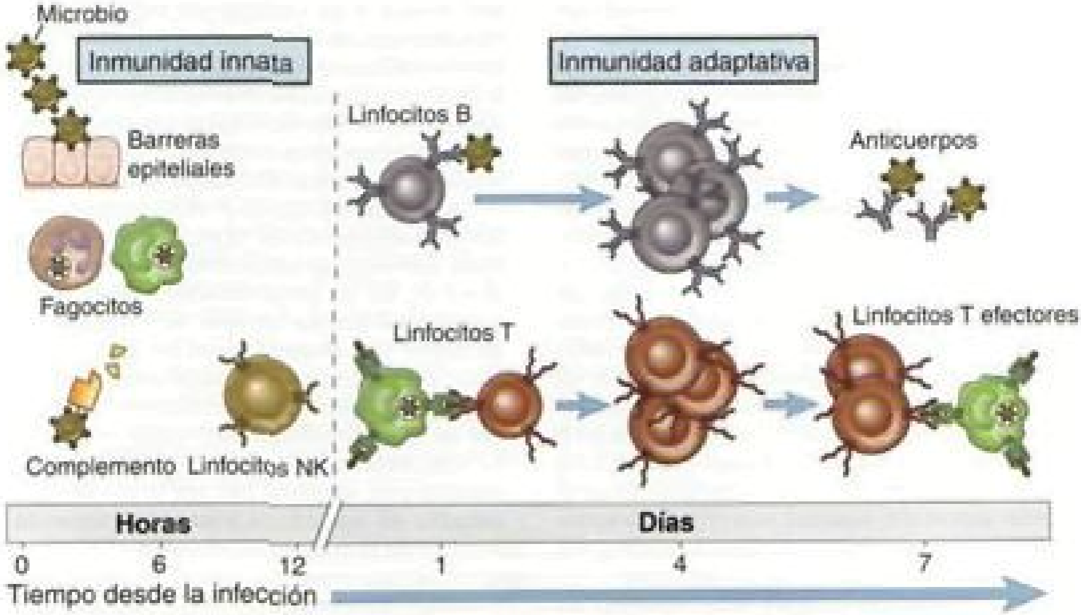

Microbio
Inmunidad innata
Inmunidad adaptativa
Barreras epiteliales
Fagocitos
Complemento
Linfocitos NK
Linfocitos B
Anticuerpos
Linfocitos T
Linfocitos T efectores
Horas
Días
0
6
12
1
4
7
Tiempo desde la infección

FIGURA 1-1 **Inmunidad innata y adaptativa.** Los mecanismos de la inmunidad innata aportan la primera defensa contra las infecciones. Las respuestas inmunitarias adaptativas surgen más tarde y consisten en la activación de los linfocitos. Las cinéticas de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa no son más que aproximaciones y pueden variar en las diversas infecciones. NK, citolítico natural.

Tabla 1-2. Características de la inmunidad innata y adaptativa

	Innata	**Adaptativa**
Características		
Especificidad	Frente a las estructuras compartidas por grupos de microbios afines	Para los antígenos microbianos o no
Diversidad	Limitada; codificada por la línea germinal	Muy amplia; los receptores se producen por la recombinación somática de segmentos génicos
Memoria	Nula	Sí
Falta de reactividad frente a uno mismo	Sí	Sí
Componentes		
Barreras celulares y químicas	Piel, epitelios mucosos; productos químicos antimicrobianos	Linfocitos presentes en los epitelios; anticuerpos segregados en las superficies epiteliales
Proteínas sanguíneas	Complemento, otras	Anticuerpos
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos), linfocitos citolíticos naturales	Linfocitos

Esta tabla recoge las características y los componentes principales de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. La inmunidad innata se explica con más detalle en capítulo, 2.

ganismo concreto. Dado que esta forma de inmunidad aparece como respuesta a una infección y se adapta a ella, recibe el nombre de **inmunidad adaptativa.** Sus características definitorias son una exquisita especificidad frente a diversas moléculas y la propiedad de «recordar» las exposiciones repetidas al mismo microbio para responder con mayor energía. El sistema inmunitario adaptativo tiene la capacidad de reconocer un gran cantidad de sustancias microbianas y no microbianas y de reaccionar frente a ellas. Además, posee unas dotes extraordinarias para distinguir entre los distintos microorganismos y moléculas, incluso los muy afines entre sí, y por esta razón también recibe la denominación de **inmunidad específica.** Asimismo, a veces se le adjudica el nombre de inmunidad adquirida para poner de relieve que las potentes respuestas protectoras se «adquieren» por la experiencia. Los principales componentes de la inmunidad adaptativa son unas células llamadas **linfocitos** y sus productos de secreción, como los anticuerpos. En cambio, las sustancias ajenas que suscitan una respuesta inmunitaria específica o que constituyen el blanco de tales respuestas son los **antígenos.**

Las respuestas inmunitarias innata y adaptativa son los ingredientes de un sistema integral encargado de defender al huésped, en el que funcionan numerosas células y moléculas de modo conjunto. Los mecanismos de la inmunidad innata suministran una primera defensa eficaz contra las infecciones. Sin embargo, muchos microorganismos patógenos han evolucionado hasta ser resistentes a la inmunidad innata, y su eliminación exige aquellos mecanismos más potentes de la inmunidad adaptativa. Asimismo, la respuesta inmunitaria innata a los microbios también estimula las respuestas inmunitarias adaptativas e influye sobre su naturaleza. Volveremos sobre los mecanismos y las funciones fisiológicas de la inmunidad innata en el capítulo 2 para ofrecer una explicación más detallada.

La inmunidad innata es el sistema de defensa del huésped más antiguo desde el punto de vista filogénico, y el sistema inmunitario adaptativo se desarrolló más tarde (cuadro 1-1). En los invertebrados, son los mecanismos de la inmunidad innata los que se encargan básicamente de defender al huésped contra los invasores extraños: entre ellos, puede citarse a los fagocitos y a unas moléculas circulantes que guardan parecido con las proteínas plasmáticas de la inmunidad innata presentes en los vertebrados. La inmunidad adaptativa, que consta de los linfocitos y los anticuerpos, apareció por vez primera en los vertebrados dotados de mandíbula y su especialización fue cada vez mayor con la evolución posterior.

TIPOS DE RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, llamadas inmunidad humoral e inmunidad celular, en las que intervienen componentes diferentes del sistema inmu-

Cuadro 1-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: LA EVOLUCIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

Todos los organismos multicelulares poseen algún tipo de mecanismo para defender al huésped contra los microbios, lo que constituye la inmunidad innata. Los mecanismos de defensa más especializados que configuran la inmunidad adaptativa no aparecen más que en los vertebrados.

Diversas células de los invertebrados responden a los microorganismos rodeando al agente infeccioso y destruyéndolo. Estas células de respuesta guardan parecido con los fagocitos y han recibido la denominación de amebocitos fagocíticos en los acelomados, hemocitos en los moluscos y los artrópodos, celomocitos en los anélidos y leucocitos sanguíneos en los tunicados. Los invertebrados no poseen linfocitos específicos para un antígeno ni producen moléculas de inmunoglobulina (Ig) ni proteínas del complemento. Sin embargo, contienen una serie de moléculas solubles que se unen a los microbios y provocan su lisis. A este grupo pertenecen las proteínas del tipo de la lectina, que se fijan a los hidratos de carbono presentes en las paredes celulares de los microorganismos y los aglutinan, así como numerosos factores líticos y antimicrobianos como la lisozima, sustancia también producida por los neutrófilos en los organismos superiores. Los fagocitos de algunos invertebrados pueden segregar citocinas semejantes a las sintetizadas por los macrófagos en los vertebrados. Un aspecto también reseñable es que todos los organismos multicelulares expresan en sus células unos receptores parecidos a los de tipo *toll* encargados de detectar a los microbios y poner en marcha las reacciones de defensa contra ellos. Por tanto, en los invertebrados la defensa del huésped está a cargo de unas células y unas moléculas que recuerdan a los mecanismos efectores de la inmunidad innata en los organismos superiores.

Muchos estudios han demostrado que los invertebrados son capaces de rechazar los trasplantes de tejidos ajenos o aloinjertos. (En los vertebrados, este proceso depende de las respuestas inmunitarias adaptativas.) La parabiosis de las esponjas *(Porifera)* procedentes de dos colonias diferentes y reunidas por medios mecánicos produce necrosis en un plazo de 1 a 2 semanas, mientras que las esponjas pertenecientes a la misma colonia se fusionan y siguen creciendo. Las lombrices de tierra (anélidos) y las estrellas de mar (equinodermos) también rechazan los injertos tisulares extraídos de otras especies correspondientes a estos mismos filos. En estas reacciones de rechazo intervienen sobre todo unas células del tipo de los fagocitos. Difieren del rechazo contra los injertos que se produce en los vertebrados porque no surge una memoria específica frente al tejido injertado, o al menos cuesta ponerla de manifiesto. No obstante, los resultados indican que hasta los invertebrados deben expresar moléculas en la superficie de sus células capaces de distinguir lo propio de lo ajeno, y ser los precursores de las moléculas de histocompatibilidad existentes en los vertebrados. Hace poco se ha aislado en los cordados marinos una familia de proteínas polimorfas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, y se ha demostrado su responsabilidad en el rechazo de los organismos. Estas proteínas pueden ser los precedentes de las moléculas de histocompatibilidad en los mamíferos.

El sello que caracteriza el sistema inmunitario de los vertebrados es la expresión de receptores del antígeno sometidos a un reordenamiento somático. Dichos receptores aparecieron en los peces provistos de mandíbula. Incluso algunos sin mandíbula expresan receptores muy variables que cambian de una célula a otra, pero su origen no reside en la recombinación de segmentos génicos. Se cree que un transposón que contenía el(los) gen(es) encargado(s) de codificar la enzima responsable de la recombinación (RAG o genes activadores de la recombinación; véase el capítulo 8) invadió un gen que codificaba una proteína parecida al *segmento variable (V) de la molécula de un anticuerpo.* Esto permitió la recombinación de V y sus segmentos afines para dar lugar a unos receptores del antígeno específicos y muy dispares. Pero no sólo este rasgo, sino que la mayoría de los componentes que constituyen el sistema inmunitario adaptativo, como los linfocitos, los anticuerpos y los receptores de los linfocitos T, las moléculas del CPH y los tejidos linfáticos especializados (pero carentes de centros germinales), parece haber surgido de forma bastante súbita y coordinada en los vertebrados con mandíbula (p. ej., los tiburones) (véase tabla). Existe una versión más primitiva de los receptores del antígeno reordenados en los peces sin mandíbula (lampreas). Llevan el nombre de «receptores linfocíticos variables» y parecen generados por la mezcla de segmentos de ADN sin los genes RAG ni la maquinaria de recombinación somática más avanzada.

El sistema inmunitario también ha adquirido cada vez *mayor especialización con la evolución. Por ejemplo, los* peces no tienen más que un tipo de anticuerpo, llamado IgM; su número asciende a dos en los anfibios como *Xenopus* y hasta siete u ocho en los mamíferos. La presencia de más tipos de anticuerpos abre las capacidades funcionales de la respuesta inmunitaria.

	Inmunidad innata		Inmunidad adaptativa	
	Fagocitos	Linfocitos NK	Anticuerpos	Linfocitos T y B
Invertebrados				
Protozoos	+	−	−	−
Esponjas	+	−	−	−
Anélidos	+	+	−	−
Artrópodos	+	−	−	−
Vertebrados				
Elasmobranquios (tiburones, rayas, mantas)	+	+	+ (sólo IgM)	+
Teleósteos (peces comunes)	+	+	+ (IgM, ¿otros?)	+
Anfibios	+	+	+ (2 o 3 clases)	+
Reptiles	+	+	+ (3 clases)	+
Pájaros	+	+	+ (3 clases)	+
Mamíferos	+	+	+ (7 u 8 clases)	+

Leyenda: +, presente; −, ausente.

nitario y que sirven para eliminar microbios de distintos tipos (figura 1-2). La **inmunidad humoral** cuenta con unas moléculas presentes en la sangre y en las secreciones mucosas, que reciben el nombre de anticuerpos, producidas por unas células denominadas linfocitos B (o también células B). Los anticuerpos reconocen los antígenos microbianos, neutralizan la infecciosidad de los microorganismos y los marcan como una diana para su eliminación por diversos mecanismos efectores. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microbios extracelulares y sus toxinas, debido a que los anticuerpos segregados pueden unirse a ellos y contribuir a su destrucción. Los propios anticuerpos están especializados, y cada tipo diferente puede activar unos mecanismos efectores distintos. Por ejemplo, hay algunas clases que favorecen la ingestión de los microorganismos por las células del huésped (fagocitosis), mientras que otras se fijan a ellos y desencadenan la liberación celular de los mediadores de la inflamación. La **inmunidad celular** queda a cargo de los linfocitos T (también llamados células T). Los microbios intracelulares, como los virus y algunas bacterias, sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y de otras células del huésped, donde los anticuerpos circulantes no los tienen a su alcance. La defensa contra estas infecciones corresponde a la inmunidad celular, que fomenta la destrucción de los microorganismos residentes en los fagocitos o la desaparición de las células infectadas para suprimir los reservorios de la infección.

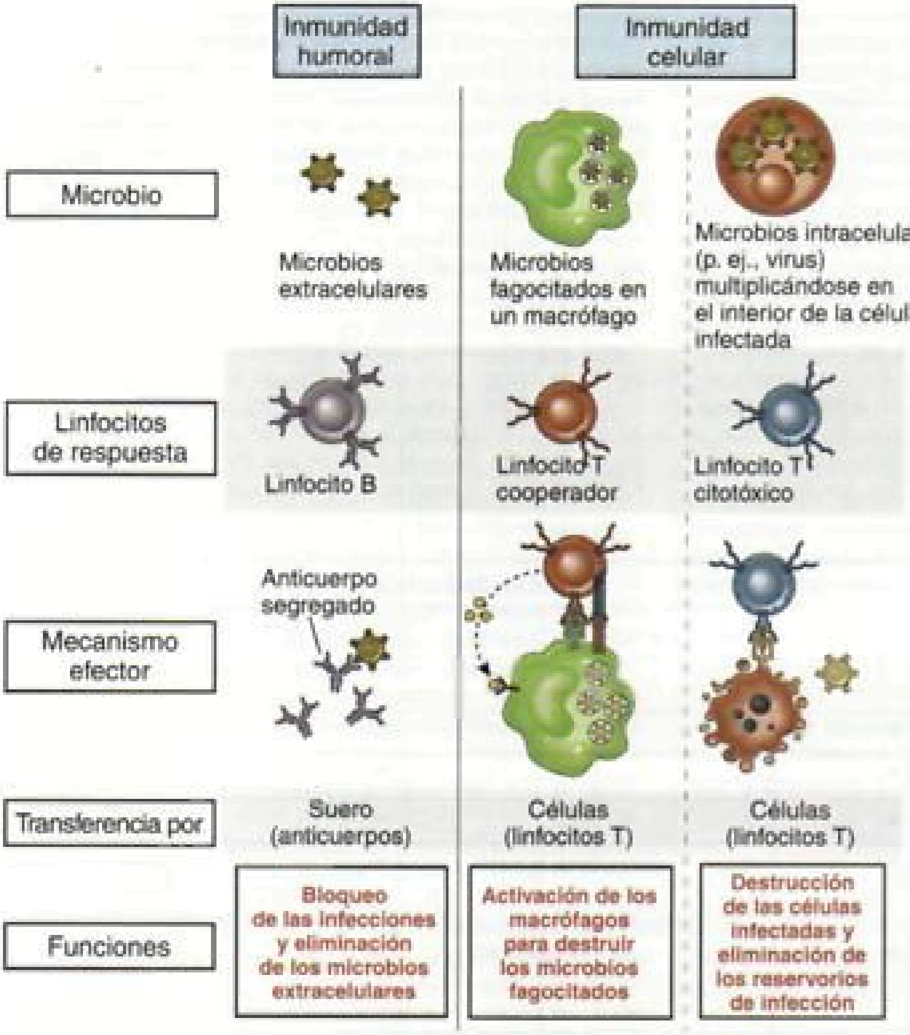

Inmunidad humoral
Inmunidad celular
Microbio
Microbios extracelulares
Microbios fagocitados en un macrófago
Microbios intracelulares (p. ej., virus) multiplicándose en el interior de la célula infectada
Linfocitos de respuesta
Linfocito B
Linfocito T cooperador
Linfocito T citotóxico
Mecanismo efector
Anticuerpo segregado
Transferencia por
Suero (anticuerpos)
Células (linfocitos T)
Células (linfocitos T)
Funciones
Bloqueo de las infecciones y eliminación de los microbios extracelulares
Activación de los macrófagos para destruir los microbios fagocitados
Destrucción de las células infectadas y eliminación de los reservorios de infección

FIGURA 1-2 Tipos de inmunidad adaptativa. En la inmunidad humoral, los linfocitos B segregan anticuerpos que impiden las infecciones y eliminan los microorganismos extracelulares. En la inmunidad celular, los linfocitos T cooperadores activan la supresión de los microbios fagocitados en los macrófagos o los linfocitos T citotóxicos (LTC) destruyen directamente las células infectadas.

Existe la posibilidad de generar una inmunidad protectora frente a un microorganismo cuando el huésped ofrece la respuesta correspondiente contra él o por la transferencia de anticuerpos o de linfocitos específicos del microbio (figura 1-3). El tipo de inmunidad que se despierta por la exposición a un antígeno extraño se denomina **inmunidad activa** porque la persona inmunizada cumple una función activa en la respuesta al antígeno. Las personas y los linfocitos que no han tropezado aún con un antígeno concreto reciben el nombre de vírgenes, lo que quiere decir que carecen de experiencia inmunitaria. En cambio, cuando ya han respondido a un antígeno microbiano y se encuentran protegidos frente a cualquier exposición posterior, se les califica de inmunes.

Una persona también puede adquirir la inmunidad mediante el paso de suero o de linfocitos desde otra persona dotada de una inmunidad específica, proceso denominado transferencia adoptiva si tiene lugar en condiciones experimentales. El individuo receptor de esta transferencia se vuelve inmune al antígeno específico sin haber estado jamás expuesto a él ni haber respondido nunca en este sentido. Por tanto, esta otra forma recibe el nombre de **inmunidad pasiva**. La inmunización pasiva es un método útil para dar lugar a una resistencia con rapidez, sin tener que esperar al desencadenamiento de una respuesta inmunitaria activa. Un ejemplo de inmunidad pasiva lo ofrece el paso de los anticuerpos maternos al feto, que permite a los recién nacidos combatir las infecciones antes de adquirir la capacidad para su producción por sí mismos. La inmunización pasiva contra las toxinas bacterianas mediante la administración de anticuerpos procedentes de animales inmunizados es un tratamiento capaz de salvarle la vida a una persona infectada por un proceso que sea mortal en potencia, como el tétanos y la rabia. La técnica de la transferencia adoptiva también ha permitido delimitar cuáles son las diversas células y moléculas responsables de ejecutar la inmunidad específica. De hecho, en un primer momento la inmunidad humoral se definió como aquel tipo de inmunidad que podía transferirse a las personas sin inmunizar, o vírgenes, a través de una fracción sanguínea acelular que contuviera anticuerpos (es decir, plasma o suero [antaño llamados humores]) obtenida de un individuo ya inmunizado. Análogamente, la inmunidad celular se definió como aquella forma de inmunidad capaz de transferirse a los animales vírgenes mediante células (linfocitos T) procedentes de animales inmunizados, pero no con plasma ni suero.

La primera demostración experimental de la inmunidad humoral la llevaron a cabo Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato en 1890. Estos autores pusieron de manifiesto que si se transfería suero de unos animales con difteria a otros animales vírgenes una vez repuestos de su infección, los receptores adquirían una resistencia específica frente a ella. A los componentes activos del suero se les adjudicó la denominación de antitoxinas, porque neutralizaban los efectos patológicos de la toxina diftérica. A comienzos del siglo xx, Karl Landsteiner y

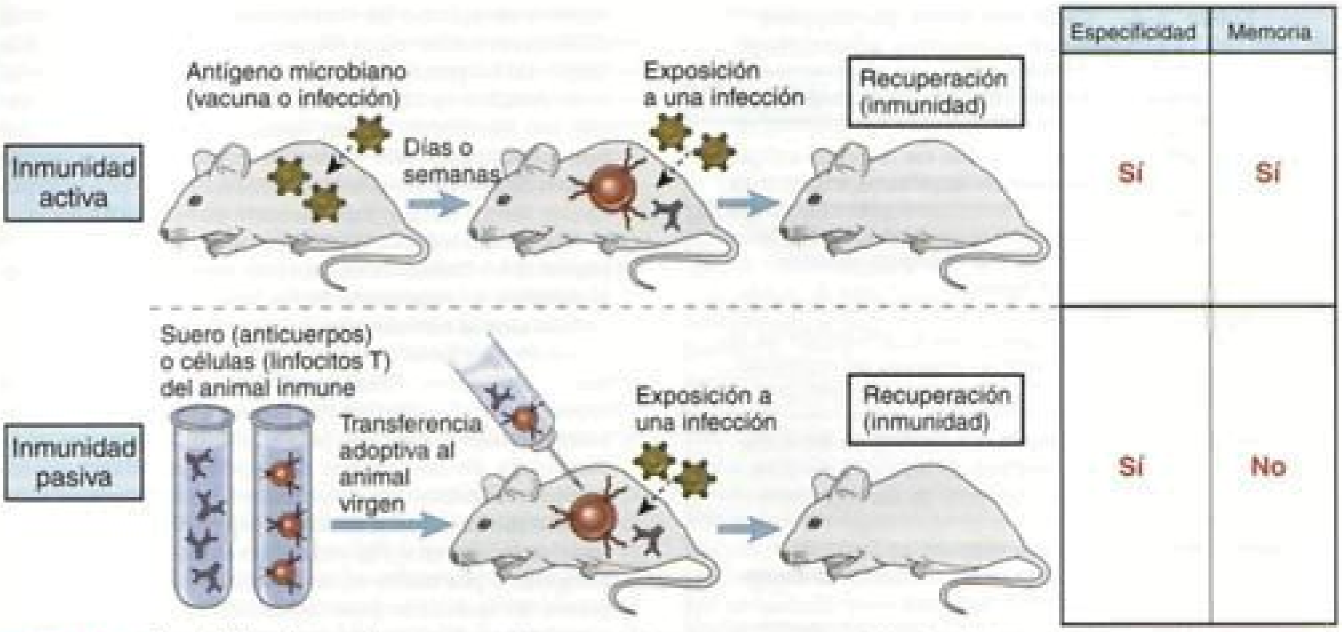

Especificidad
Memoria
Antígeno microbiano (vacuna o infección)
Exposición a una infección
Recuperación (inmunidad)
Inmunidad activa
Días o semanas
Sí
Sí
Suero (anticuerpos) o células (linfocitos T) del animal inmune
Inmunidad pasiva
Transferencia adoptiva al animal virgen
Exposición a una infección
Recuperación (inmunidad)
Sí
No

FIGURA 1-3 Inmunidad activa y pasiva. La inmunidad activa obedece a una respuesta del huésped frente a un microorganismo o un antígeno microbiano, mientras que la inmunidad pasiva se adquiere por la transferencia adoptiva de anticuerpos o linfocitos T específicos para el microbio. Las dos formas aportan una resistencia a la infección y son específicas para los antígenos microbianos, pero sólo las respuestas inmunitarias activas generan una memoria inmunitaria.

otros investigadores comprobaron que las toxinas no eran las únicas capaces de despertar respuestas inmunitarias humorales, sino también otras sustancias sin origen microbiano. A partir de dichos estudios surgió el término más general de **anticuerpos** para designar a las proteínas del suero que intervienen en la inmunidad humoral. En este sentido, las sustancias que se unían a los anticuerpos y generaban su producción recibieron el nombre de **antígenos**. (Las propiedades de los anticuerpos y de los antígenos se describen en el capítulo 4.) En 1900, Paul Ehrlich aportó un marco teórico para explicar la especificidad de las reacciones antígeno-anticuerpo, cuyas pruebas experimentales llegaron a lo largo de los 50 años siguientes con los trabajos de Landsteiner y otros investigadores que utilizaron compuestos químicos como antígenos sencillos. Las teorías de Ehrlich sobre la complementariedad fisicoquímica entre los antígenos y los anticuerpos resultan extraordinarias por su clarividencia. Este hincapié tan temprano a favor de los anticuerpos dio origen a una aceptación general de la teoría humoral de la inmunidad, que atribuye su ejecución a unas sustancias presentes en los líquidos corporales.

La teoría celular de la inmunidad, que propugnaba a las células huéspedes como los principales mediadores de su desarrollo, fue defendida en un principio por Elie Metchnikoff. Su demostración de la presencia de fagocitos alrededor de una espina clavada en una larva translúcida de estrella de mar, publicada en 1883, tal vez fuera la primera prueba experimental de que las células responden a un invasor extraño. La observación realizada por sir Almroth Wright a principios del siglo XX de que los factores contenidos en el suero inmunitario favorecían la fagocitosis de las bacterias después de revestirlas, proceso denominado opsonización, prestó apoyo a la idea de que los anticuerpos preparaban a los microbios para su ingestión por los fagocitos. Estos primeros «celularistas» no consiguieron verificar que la inmunidad específica frente a los microorganismos podía correr a cargo de las células. La teoría celular de la inmunidad sí quedó demostrada con rotundidad en los años cincuenta, cuando George Mackaness comprobó que la resistencia a una bacteria intracelular, *Listeria monocytogenes*, podía adquirirse por transferencia adoptiva mediante células, pero no con el suero. Hoy sabemos que la especificidad de la inmunidad celular se debe a los linfocitos, que muchas veces actúan de forma conjunta con otras células, como los fagocitos, en la eliminación de los microbios.

En el ámbito clínico, la inmunidad frente a un microorganismo con el que haya existido un contacto en el pasado se calcula de manera indirecta, analizando la presencia de productos derivados de las respuestas inmunitarias (como anticuerpos séricos específicos para los antígenos microbianos) o administrando sustancias purificadas a partir del microorganismo y midiendo las reacciones que suscitan. La respuesta a un antígeno microbiano sólo es detectable en las personas que ya hayan entrado en contacto con él en el pasado; se dice que estos individuos están «sensibilizados» al antígeno, y la reacción es un indicio de su «sensibilidad». Aunque la respuesta al antígeno purificado carezca de función protectora, implica que el sujeto sensibilizado sí es capaz de desplegar una respuesta inmunitaria protectora contra el microbio.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS

Todas las respuestas inmunitarias humorales y celulares dirigidas contra los antígenos extraños poseen una serie de propiedades fundamentales que reflejan las características de los linfocitos encargados de su producción (tabla 1-3).

- ***Especificidad y diversidad.*** Las respuestas inmunitarias son específicas frente a los distintos antígenos y, de hecho, también frente a las diversas porciones de un solo complejo proteínico, de un polisacárido o de cualquier otra

Tabla 1-3. Características principales de las respuestas inmunitarias adaptativas

Característica	Importancia funcional
Especificidad	Garantiza que los distintos antígenos despierten respuestas específicas
Diversidad	Deja que el sistema inmunitario responda a una gran variedad de antígenos
Memoria	Da lugar a una amplificación de las respuestas después de repetirse la exposición al mismo antígeno
Expansión clonal	Aumenta la cantidad de linfocitos específicos de un antígeno para seguir el ritmo de los microbios
Especialización	Genera respuestas óptimas en la defensa contra los diversos tipos de microbios
Contención y homeostasis	Permite que el sistema inmunitario responda al contacto con los antígenos nuevos
Falta de reactividad frente a uno mismo	Evita la lesión del anfitrión durante las respuestas a los antígenos extraños

Las características de las respuestas inmunitarias adaptativas son fundamentales para que el sistema inmunitario cumpla sus funciones.

macromolécula (figura 1-4). Los elementos de tales antígenos que son reconocidos específicamente por ciertos linfocitos se denominan **determinantes** o **epítopos.** Esta especificidad tan exquisita obedece a que cada linfocito expresa receptores de membrana capaces de discernir diferencias sutiles en la estructura de dos antígenos distintos. En las personas sin inmunizar hay clones de linfocitos dotados de diversas especificidades, que son capaces de reconocer un antígeno extraño y responder oportunamente. Este concepto constituye el principio básico de la hipótesis de la selección clonal, que se explica con mayor detalle más adelante en este capítulo.

El número total de especificidades antigénicas que presenta los linfocitos de una sola persona, lo que recibe el nombre de **repertorio linfocítico**, es elevadísimo. Se calcula que el sistema inmunitario de cada individuo es capaz de distinguir entre 10^7 y 10^9 determinantes antigénicos diferentes. Esta propiedad que caracteriza al repertorio linfocítico se denomina **diversidad**, y surge como consecuencia de la variabilidad que posee la estructura de los lugares de unión antigénica en los receptores linfocíticos destinados a los antígenos. Dicho de otro modo, existen muchos clones distintos de linfocitos que difieren en la estructura de sus receptores del antígeno y, por tanto, en su especificidad hacia los antígenos, lo que sirve para aglutinar un repertorio total sumamente diverso. Los mecanismos moleculares que generan esta disparidad en los receptores del antígeno se explican en el capítulo 8.

- *Memoria.* La exposición del sistema inmunitario a un antígeno extraño favorece su capacidad para responder de nuevo a ese mismo antígeno. Las respuestas a esta segunda exposición y a las sucesivas, llamadas respuestas inmunitarias secundarias, suelen ser más rápidas y amplias que la primera respuesta inmunitaria a ese antígeno, o primaria, y a menudo son cualitativamente diferentes (véase figura 1-4). La memoria inmunitaria en parte se debe a que cada exposición repetida a un antígeno amplía el clon de linfocitos específicos dirigidos contra él. Además, la estimulación de los linfocitos vírgenes por un antígeno da origen a células de memoria longevas (examinadas con detalle en el capítulo 3), que poseen unas características especiales para aumentar la eficiencia en la respuesta correspondiente y en

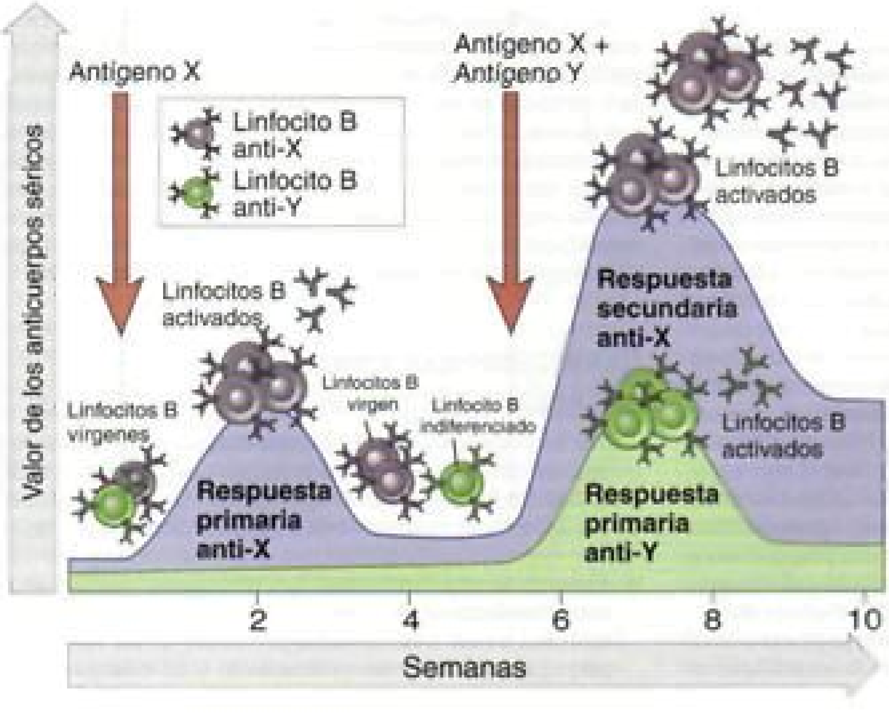


FIGURA 1-4 Especificidad, memoria y contención de las respuestas inmunitarias adaptativas. Los antígenos X e Y provocan la producción de anticuerpos diferentes (especificidad). La respuesta secundaria al antígeno X es más rápida y amplia que la primaria (memoria). Después de cada inmunización decaen con el tiempo las concentraciones de los anticuerpos (contención, proceso que mantiene la homeostasis). En las respuestas inmunitarias celulares se observan los mismos rasgos.

la eliminación del antígeno por encima de lo que sucede en aquellos linfocitos vírgenes sin una exposición previa a ese antígeno. Por ejemplo, los linfocitos B memoria sintetizan anticuerpos que se unen a los antígenos con una afinidad superior que los producidos en las respuestas inmunitarias primarias, y los linfocitos T de memoria reaccionan de forma mucho más rápida y enérgica al estímulo antigénico que los linfocitos T vírgenes.

- *Expansión clonal.* Los linfocitos experimentan una considerable proliferación tras su exposición a un antígeno. El término *expansión clonal* designa un aumento de la cantidad de células que expresan receptores idénticos frente al mismo antígeno y, por tanto, que pertenecen a un clon. Este crecimiento de las células específicas frente a un antígeno permite a la respuesta inmunitaria adaptativa seguir el ritmo de los patógenos infecciosos que se dividen con rapidez.
- *Especialización.* Como ya hemos señalado, el sistema inmunitario responde de manera distinta y especial a los diversos microorganismos, lo que aumenta al máximo la eficacia de los mecanismos de defensa antimicrobiana. Por tanto, son diferentes las clases de microbios que desencadenan la inmunidad humoral y la celular o las fases de la infección por las que pasa el mismo microbio (extracelular e intracelular), y cada tipo de respuesta inmunitaria protege al huésped contra esa clase concreta de microorganismo. Incluso en la propia respuesta inmunitaria humoral o celular, puede variar la naturaleza de los anticuerpos o de los linfocitos T generados según la clase de microbio. En capítulos posteriores volveremos a hablar de los mecanismos de dicha especialización y de su trascendencia funcional.
- *Contención y homeostasis.* Todas las respuestas inmunitarias normales declinan con el paso del tiempo después de su estimulación por el antígeno, con lo que el sistema inmunitario recupera su estado basal de reposo, situación llamada **homeostasis** (véase figura 1-4). Esta contención de las respuestas inmunitarias tiene lugar básicamente porque las reacciones desencadenadas por los antígenos sirven para eliminarlos, y esto suprime así el estímulo esencial que permite la supervivencia y la activación de los linfocitos. Una vez privados de estos estímulos, los linfocitos mueren por apoptosis. Los mecanismos de la homeostasis se explican en el capítulo 11.
- *Falta de reactividad frente a sí mismo.* Una de las propiedades más destacadas del sistema inmunitario normal en cualquier persona es su capacidad para reconocer muchos antígenos extraños (ajenos), responder a ellos y eliminarlos sin reaccionar agresivamente contra las sustancias antigénicas del mismo individuo (propias). La insensibilidad inmunitaria también se denomina **tolerancia.** La tolerancia frente a los antígenos propios, o autotolerancia, se conserva por diversos mecanismos. Entre ellos figura la eliminación de aquellos linfocitos que expresen receptores específicos frente a algunos antígenos propios y la creación de las condiciones oportunas para que los linfocitos entren en contacto con otros antígenos propios en un contexto que dé lugar a su inactivación funcional o a su muerte cuando sean autorreactivos. Los mecanismos encargados de la autotolerancia y la distinción entre los antígenos propios y los extraños se comentan en capítulo 11. Las alteraciones que afectan a la inducción o a la conservación de la autotolerancia originan respuestas inmunitarias contra los antígenos propios (autoantígenos), que muchas veces desembocan en unos trastornos llamados **enfermedades autoinmunitarias.** La aparición de la autoinmunidad y sus consecuencias patológicas se describen en el capítulo 18.

Estos rasgos de la inmunidad adaptativa son necesarios para que el sistema inmunitario cumpla su función normal en la defensa del huésped (véase tabla 1-3). La especificidad y la memoria le permiten organizar una respuesta mayor tras la estimulación persistente o recurrente con el mismo antígeno y, por tanto, combatir las infecciones prolongadas o las contraídas repetidas veces. La diversidad resulta fundamental si se pretende que el sistema inmunitario proteja a las personas contra los numerosos patógenos posibles presentes en el medio. La especialización pone al huésped en las mejores condiciones de ofrecer unas respuestas «diseñadas a la medida» para luchar contra cada tipo específico de microbio. *La contención de la* respuesta deja que el sistema recupere un estado de reposo después de eliminar cada antígeno extraño y se encuentre preparado para responder frente a otros antígenos. La autotolerancia es vital para impedir las reacciones agresivas contra las propias células y tejidos sin perder un repertorio variado de linfocitos específicos dirigido a los antígenos extraños.

COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Las principales células del sistema inmunitario son los linfocitos, las células presentadoras de antígenos y las células efectoras. Los linfocitos son las células que reconocen los antígenos extraños de manera específica y responden contra ellos, por lo que constituyen los mediadores de la inmunidad humoral y celular. Existen distintas subpoblaciones suyas que difieren en la forma de reconocer los antígenos y en sus funciones (figura 1-5). Los **linfocitos B** son las únicas células capaces de producir anticuerpos. Reconocen los antígenos extracelulares (incluso sobre su propia superficie) y se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, por lo que actúan como mediadores de la inmunidad humoral. Los **linfocitos T**, las células de la inmunidad celular, reconocen los antígenos de los microorganismos intracelulares y sirven para destruir estos microbios o las células infectadas. Los linfocitos T no producen moléculas de anticuerpo. Sus receptores del antígeno son moléculas de membrana distintas de ellos, pero dotadas de una estructura afín (véase capítulo 7). Estas células presentan una especificidad restringida hacia los antígenos; no reconocen más que los de tipo peptídico después de unirse a unas proteínas del huésped codificadas por los genes pertenecientes al complejo principal de histocompatibilidad (CPH) y de expresarse sobre las superficies de otras células. Por consiguiente, reconocen y responden a los antígenos asociados a una superficie celular, pero no a los solubles (véase capítulo 6). Los linfocitos T constan de distintas poblaciones desde el punto de vista funcional; las que están mejor caracterizadas son los **linfocitos T cooperadores** y los **linfocitos T citotóxicos** o **citolíticos** (LTC). A raíz de la estimulación antigénica, los linfocitos T cooperadores segregan unas proteínas llamadas citocinas, cuyas funciones consisten en poner en marcha la proliferación y la diferen-

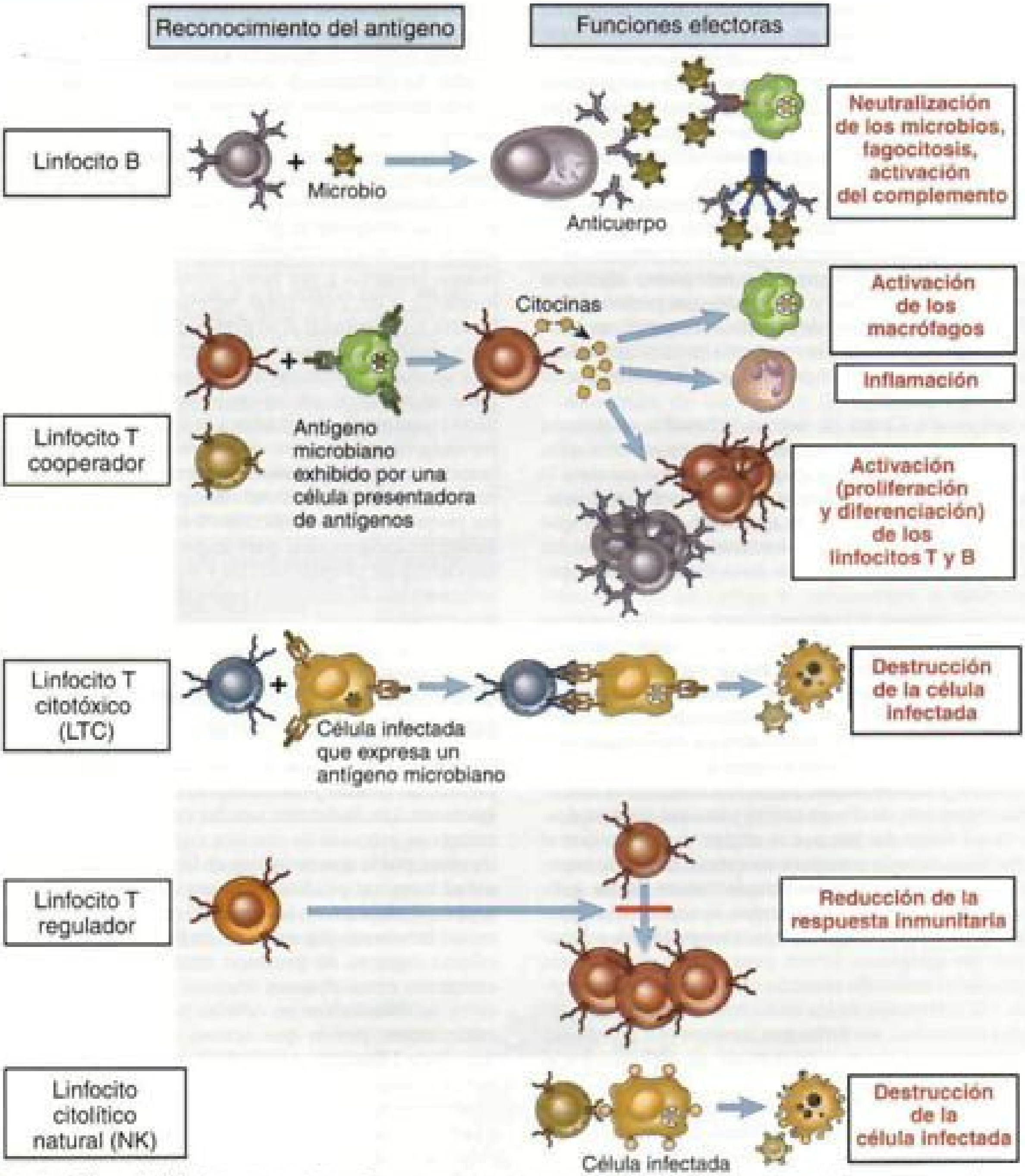

Reconocimiento del antígeno
Funciones efectoras
Linfocito B
Microbio
Anticuerpo
Neutralización de los microbios, fagocitosis, activación del complemento
Linfocito T cooperador
Citocinas
Antígeno microbiano exhibido por una célula presentadora de antígenos
Activación de los macrófagos
Inflamación
Activación (proliferación y diferenciación) de los linfocitos T y B
Linfocito T citotóxico (LTC)
Célula infectada que expresa un antígeno microbiano
Destrucción de la célula infectada
Linfocito T regulador
Reducción de la respuesta inmunitaria
Linfocito citolítico natural (NK)
Célula infectada
Destrucción de la célula infectada

FIGURA 1-5 Clases de linfocitos. Los linfocitos B reconocen los antígenos solubles y se transforman en células secretoras de anticuerpos. Los linfocitos T cooperadores reconocen los antígenos situados sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA) y segregan citocinas, que estimulan diversos mecanismos de la inmunidad y de la inflamación. Los LTC reconocen los antígenos presentes sobre las células infectadas y las destruyen. Los linfocitos T reguladores reducen la respuesta inmunitaria y la impiden, por ejemplo en el caso de los antígenos propios. Los linfocitos NK emplean unos receptores con una variedad más restringida que los receptores del antígeno de los linfocitos T o B para reconocer y destruir sus dianas, como las células infectadas.

ciación de los propios linfocitos T y activar diversas células, como los linfocitos B, los macrófagos y otros leucocitos. Los LTC destruyen las células productoras de antígenos extraños, como las que están infectadas por virus y otros microbios intracelulares. Algunos linfocitos T, denominados linfocitos T reguladores, sirven básicamente para inhibir las respuestas inmunitarias. En el capítulo 11 se explica la generación y las funciones fisiológicas de estos linfocitos T reguladores. Una tercera clase de linfocitos, los citolíticos naturales (NK), participa en la inmunidad innata contra los virus y otros microorganismos intracelulares. En el capítulo 3 volveremos sobre las propiedades de los linfocitos para ofrecer una explicación más detallada. Las diversas clases de linfocitos pueden distinguirse por la expresión de unas proteínas de superficie que reciben el nombre de «moléculas CD» y están numeradas (capítulo 3).

El inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas y su desarrollo requiere la captación de los antígenos y su exposición ante unos linfocitos específicos. Las células que cumplen esta misión se denominan **células presentadoras de antígenos** (CPA). Entre ellas, las más especializadas son las células dendríticas, encargadas de atrapar los antígenos microbianos que penetran desde el medio externo, transportarlos hacia los órganos linfáticos y presentárselos a unos linfocitos T vírgenes para desencadenar las respuestas inmunitarias. Otros tipos celulares también actúan como CPA en diversas etapas de las respuestas inmunitarias celular y humoral. En el capítulo 6 describiremos las funciones de estas CPA.

La activación de los linfocitos por los antígenos provoca la puesta en marcha de numerosos mecanismos destinados a eliminar su presencia. Este objetivo suele entrañar la participación de unas células llamadas **células efectoras** porque intervienen en los efectos finales obtenidos con la respuesta inmunitaria, que consisten en deshacerse del microbio. Los linfocitos T activados, los fagocitos mononucleares y otros leucocitos actúan como células efectoras en sus distintas modalidades.

Los linfocitos y las CPA se encuentran concentrados en unos órganos linfáticos independientes desde el punto de vista anatómico, donde interaccionan entre sí para poner en marcha las respuestas inmunitarias. Los linfocitos también están presentes en la sangre; desde ella, pueden volver a circular hacia los tejidos linfáticos y hacia los lugares periféricos expuestos a los antígenos para proceder a su eliminación (véase el capítulo 3).

INTRODUCCIÓN A LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS CONTRA LOS MICROBIOS

Una vez que hemos descrito los componentes fundamentales del sistema inmunitario y sus propiedades, conviene sintetizar los principios que rigen las respuestas inmunitarias frente a los distintos tipos de microbios. Un resumen de esta clase servirá como fundamento de las materias que se explican a lo largo del libro.

El sistema inmunitario tiene que combatir muchos microorganismos muy dispares. Tal como veremos un poco más adelante, algunos rasgos de las respuestas inmunitarias son comunes a todos los patógenos infecciosos, y otros pertenecen exclusivamente a distintas clases de estos microbios. Las cuestiones fundamentales que interesan a la inmunología consisten en saber cómo se ponen en marcha, se orquestan y se controlan estas reacciones inmunitarias adaptativas. Comenzamos por ofrecer una explicación sobre la respuesta inmunitaria innata.

Las primeras fases de la respuesta inmunitaria innata a los microbios

El sistema inmunitario innato obstaculiza la entrada de los microorganismos y elimina o limita el crecimiento que presentan muchos de los que son capaces de colonizar los tejidos. Los principales puntos de interacción entre las personas y su medio –la piel y los aparatos digestivo y respiratorio– se encuentran revestidos por epitelios continuos, que actúan como barreras para impedir la entrada de los microbios procedentes del medio externo. Si al final abren con éxito una brecha en estas barreras epiteliales, tropiezan con los macrófagos en el tejido subepitelial. Los macrófagos (y otros leucocitos fagocíticos) expresan receptores sobre su superficie que se unen a los microorganismos y los ingieren, así como otros que reconocen distintas moléculas microbianas y activan las células.

Los macrófagos activados cumplen diversas funciones que sirven en conjunto para eliminar los microorganismos ingeridos. Estas células producen especies reactivas del oxígeno y enzimas lisosómicas, que permiten su destrucción. Los macrófagos segregan citocinas para favorecer los mecanismos atractivos de otros leucocitos, como los neutrófilos, desde los vasos sanguíneos hasta el foco de infección. Las citocinas son unas proteínas de origen secretor a cuyo cargo corren muchas de las respuestas celulares correspondientes a la inmunidad innata y la adaptativa y, por tanto actúan como unas «moléculas mensajeras» del sistema inmunitario. La acumulación local de leucocitos y su activación para destruir los microbios forman parte de la respuesta del huésped llamada inflamación. La respuesta inmunitaria innata frente a ciertos patógenos infecciosos, en especial los virus, está integrada por la producción de unas citocinas antivíricas denominadas interferones y la activación de los linfocitos NK, que destruyen las células infectadas por los virus.

Los microbios capaces de resistir estas reacciones de defensa pueden penetrar en el torrente sanguíneo, donde son reconocidos por las proteínas circulantes encargadas de la inmunidad innata. Las proteínas plasmáticas más importantes en este proceso son los componentes del sistema del complemento. Las proteínas del complemento pueden activarse directamente por las superficies microbianas (vía alternativa de la activación), y esto deriva en la generación de productos de degradación que ejercen diversas acciones: estimulan la inflamación, cubren a los microorganismos para favorecer la fagocitosis y abren orificios en las membranas de las células microbianas, lo que conduce a su lisis. (Como veremos más adelante, el complemento también puede activarse por efecto de los anticuerpos –lo que se llama vía clásica, debido a razones históricas– con las mismas consecuencias funcionales.)

Las reacciones de la inmunidad innata poseen una notable eficacia para controlar muchas infecciones, e incluso erradicarlas. Sin embargo, un rasgo distintivo de los microbios patógenos es que su evolución les ha permitido resistir la inmunidad innata e invadir con éxito las células y los tejidos del huésped, y multiplicarse en ellos. La defensa contra estos patógenos requiere emplear los mecanismos más potentes y especializados de la inmunidad adaptativa.

La respuesta inmunitaria adaptativa

El sistema inmunitario adaptativo recurre a tres estrategias principales para combatir la mayoría de los microbios.

- Los anticuerpos segregados se unen a los microorganismos extracelulares, bloquean su capacidad para infectar las células del huésped y favorecen su ingestión por los fagocitos y su destrucción posterior.
- Los fagocitos ingieren los microbios y los destruyen, y los linfocitos T cooperadores fomentan sus capacidades microbicidas.
- Los LTC destruyen las células infectadas por los microbios que permanezcan inaccesibles a los anticuerpos.

El objetivo de la respuesta adaptativa consiste en activar uno o varios de estos mecanismos de defensa contra los diversos microbios que puedan hallarse presentes en dis-

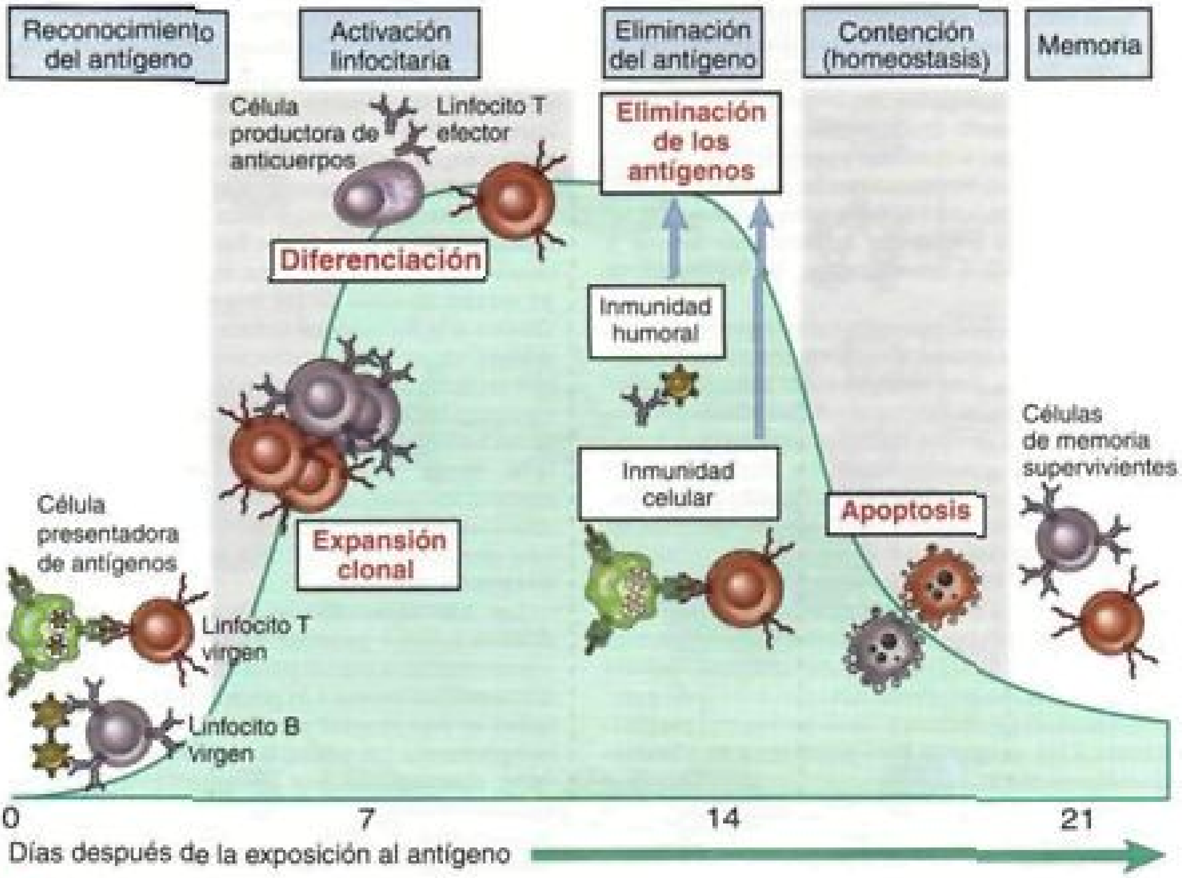

Reconocimiento del antígeno
Activación linfocitaria
Eliminación del antígeno
Contención (homeostasis)
Memoria
Célula productora de anticuerpos
Linfocito T efector
Diferenciación
Eliminación de los antígenos
Inmunidad humoral
Inmunidad celular
Expansión clonal
Apoptosis
Células de memoria supervivientes
Célula presentadora de antígenos
Linfocito T virgen
Linfocito B virgen
0
7
14
21
Días después de la exposición al antígeno

FIGURA 1-6 **Fases de las respuestas inmunitarias adaptativas.** Las respuestas inmunitarias adaptativas constan de varias fases, y las tres primeras son el reconocimiento del antígeno, la activación de los linfocitos y la eliminación del antígeno (la fase efectora). La respuesta se atenúa (decae) cuando los linfocitos estimulados por el antígeno mueren por apoptosis, lo que restablece la homeostasis, y las que hayan sobrevivido entre las células específicas de los antígenos son las responsables de la memoria. La duración de cada fase puede variar en las distintas respuestas inmunitarias. El eje de ordenadas representa una medición arbitraria de la magnitud de la respuesta. Estos principios se aplican a la inmunidad humoral (a través de los linfocitos B) y a la celular (a través de los linfocitos T).

tintos lugares anatómicos, como la luz intestinal, la circulación o el interior de las células. Una característica del sistema inmunitario adaptativo es que produce una gran cantidad de linfocitos durante su maduración y después de recibir una estimulación antigénica, y entre ellos elige aquellas células más útiles para combatir los microorganismos. Esta selección potencia al máximo la eficacia de la respuesta inmunitaria adaptativa. Todas ellas tienen lugar por pasos, correspondientes en cada caso a una reacción particular de los linfocitos (figura 1-6). Comenzamos este repaso general sobre la inmunidad adaptativa por el primer paso, que es el reconocimiento del antígeno.

La captación y muestra de los antígenos microbianos

Como el número de linfocitos vírgenes que son específicos de cualquier antígeno es muy pequeño (del orden de 1 por cada 10^5 o 10^6 linfocitos) y la cantidad de antígeno disponible también puede serlo, hace falta la existencia de unos mecanismos especiales para captar los microbios, concentrarlos en el lugar correcto y exponer sus antígenos a los linfocitos específicos.

Las células dendríticas son las CPA que muestran los péptidos microbianos a los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ vírgenes y ponen en marcha las respuestas inmunitarias adaptativas contra los antígenos proteínicos. Las que se encuentran situadas en los epitelios y los tejidos conjuntivos atrapan los microorganismos, digieren sus proteínas en péptidos y los expresan en su superficie unidos a las moléculas del CPH, que están especializadas en la presentación de péptidos. Las células dendríticas transportan su cargamento antigénico hasta los ganglios linfáticos de drenaje y fijan su residencia en las mismas regiones ganglionares por las que constantemente recirculan los linfocitos T vírgenes. Por tanto, la concentración del antígeno bajo una forma reconocible en el lugar anatómico correcto dispara claramente las posibilidades de que un linfocito encuentre aquel antígeno al que correspondan sus receptores. Las células dendríticas también se encargan de exhibir en otros tejidos linfáticos los péptidos de los microbios que penetran, como en el bazo.

Los microorganismos íntegros o los antígenos microbianos que llegan a los ganglios linfáticos y al bazo son reconocidos por linfocitos B específicos en su forma sin procesar (natural). También hay CPA especializadas que muestran los antígenos a los linfocitos B.

Reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos

Antes de la exposición al antígeno, ya existen linfocitos que son específicos frente a toda una gran variedad, y cuando

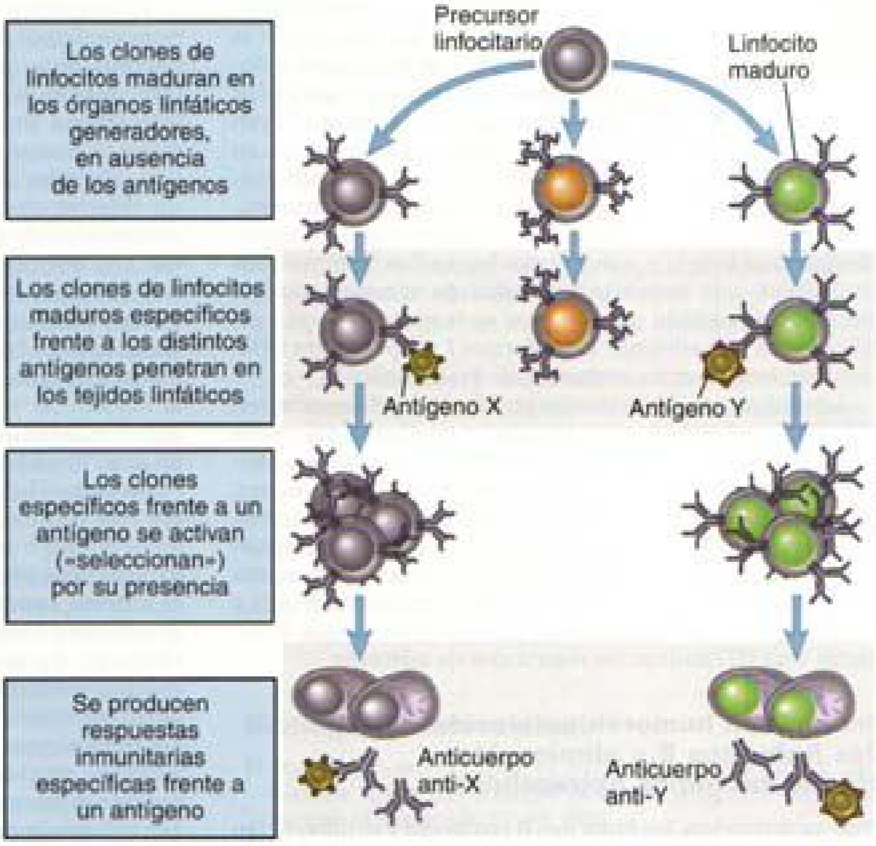

Los clones de linfocitos maduran en los órganos linfáticos generadores, en ausencia de los antígenos
Los clones de linfocitos maduros específicos frente a los distintos antígenos penetran en los tejidos linfáticos
Los clones específicos frente a un antígeno se activan («seleccionan») por su presencia
Se producen respuestas inmunitarias específicas frente a un antígeno
Precursor linfocitario
Linfocito maduro
Antígeno X
Antígeno Y
Anticuerpo anti-X
Anticuerpo anti-Y

FIGURA 1-7 La hipótesis de la selección clonal. Cada antígeno (X o Y) selecciona un clon preexistente de linfocitos específicos y estimula su proliferación y su diferenciación. El esquema no recoge más que los linfocitos B cuando dan origen a las células efectoras secretoras de anticuerpos, pero el mismo principio se aplica a los linfocitos T.

penetra uno de ellos, selecciona sus células particulares y las activa (figura 1-7). Este concepto fundamental recibe el nombre de **hipótesis de la selección clonal.** Niels Jerne lo propuso por vez primera en 1955, y Macfarlane Burnet lo enunció con mayor claridad en 1957, como una hipótesis que pretendía explicar la capacidad del sistema inmunitario para responder a una gran cantidad y diversidad de antígenos. Según esta teoría, antes de la exposición a un antígeno aparecen clones linfocíticos específicos con independencia de este proceso. Las células integrantes de cada clon tienen unos receptores del antígeno idénticos entre sí, pero diferentes a los observados sobre las células de todos los demás clones. En los linfocitos T y B se calcula que existen más de 10^9 especificidades diferentes, por lo que el sistema inmunitario adaptativo puede reconocer como mínimo un número equivalente de determinantes antigénicos. En el capítulo 3 retomaremos una explicación más detallada sobre la selección clonal.

La activación de los linfocitos T vírgenes exige el reconocimiento de los complejos péptido-CPH presentados por las células dendríticas. La naturaleza del antígeno que activa los linfocitos T (es decir, la de los péptidos unidos a las moléculas del CPH) garantiza que su interacción no tenga lugar más que con otras células (ya que las moléculas del CPH son proteínas de la superficie celular) y no con el antígeno libre. Por supuesto, esto es algo previsible, porque todas las funciones de los linfocitos T dependen de sus interacciones físicas con otras células. Para emitir su respuesta, no sólo han de reconocer los antígenos, sino también otras moléculas, llamadas coestimuladores, cuya inducción por los microbios ocurre en las CPA. El reconocimiento del antígeno suministra especificidad a la respuesta inmunitaria, y el requisito de la coestimulación aporta la seguridad de que los linfocitos T respondan a los microbios (los inductores de las moléculas coestimuladoras) y no a una sustancia inocua.

Los linfocitos B utilizan sus receptores del antígeno (moléculas de anticuerpos ligadas a la membrana) para reconocer múltiples tipos químicos de antígenos diferentes.

La movilización de los receptores del antígeno y de otras señales desencadena la proliferación de los linfocitos y su diferenciación. Las reacciones de los linfocitos T y B y sus funciones difieren en una proporción considerable, y parece preferible examinarlas por separado.

Inmunidad celular: activación de los linfocitos T y eliminación de los microbios intracelulares

Los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ proliferan al activarse y se diferencian en células efectoras cuyas funciones básicamente corren a cargo de las citocinas segregadas. Una de las primeras respuestas ofrecidas por estas células consiste en la secreción de la citocina interleucina 2 (IL-2). La IL-2 es un factor de crecimiento que actúa sobre los linfocitos ya activados por un antígeno y estimula su proliferación (expansión clonal). Una parte de su descendencia se diferencia en células efectoras capaces de segregar toda una colección variada de citocinas y, por tanto, de cumplir funciones distintas. Estas células efectoras abandonan los órganos linfáticos donde surgieron y emigran hacia los focos de infección afectados por una inflamación concomitante. Cuando los efectores diferenciados vuelven a tropezar con los microbios asociados a las células, quedan activados para ejercer las funciones responsables de su eliminación. Algunos linfocitos T efectores pertenecientes a la estirpe de los linfocitos cooperadores

$CD4^+$ segregan la citocina interferón γ, que constituye un potente activador de los macrófagos, en los que suscita la producción de sustancias microbicidas. Así pues, estos linfocitos T cooperadores son capaces de reconocer los antígenos microbianos presentes sobre aquellos macrófagos que hayan fagocitado los microorganismos y ayudan a los fagocitos en su labor de destruir los patógenos infecciosos. Otros linfocitos T efectores $CD4^+$ segregan citocinas que estimulan la producción de una clase especial de anticuerpos llamados inmunoglobulina E (IgE) y activan unos leucocitos denominados eosinófilos, que tienen la propiedad de eliminar aquellos parásitos demasiado grandes para su fagocitosis. Según explicaremos más adelante, los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ también estimulan las respuestas de los linfocitos B.

Los linfocitos $CD8^+$ activados proliferan y se diferencian en LTC encargados de destruir las células que lleven microbios refugiados en su citoplasma. Estos microorganismos pueden ser virus que hayan infectado numerosos tipos celulares, o bacterias ingeridas por los macrófagos pero que han aprendido a escapar de las vesículas fagocíticas y llegar al citoplasma (donde no están al alcance de la maquinaria destructora de los fagocitos, que se encuentra básicamente restringida a las vesículas). Mediante la desaparición de las células infectadas, los LTC eliminan los reservorios de infección.

Inmunidad humoral: activación de los linfocitos B y eliminación de los microbios extracelulares

Tras su activación, los linfocitos B proliferan y se diferencian en células que segregan diversas clases de anticuerpos con la misión de cumplir unas funciones distintas. Muchos antígenos polisacáridos y lipídicos poseen múltiples determinantes antigénicos idénticos capaces de movilizar las moléculas de numerosos receptores del antígeno en cada linfocito B y poner en marcha su proceso de activación. La respuesta de los linfocitos B a los antígenos proteínicos requiere la llegada de unas señales activadoras («cooperación») procedentes de los linfocitos T $CD4^+$ (he aquí la razón histórica para llamar a estos linfocitos T células «cooperadoras»). Los linfocitos B ingieren los antígenos proteínicos, los degradan y exhiben sus péptidos ligados a las moléculas del CPH para su reconocimiento por parte de los linfocitos T cooperadores, que a continuación activan a los propios linfocitos B.

Una parte de la descendencia que procede de los clones expandidos de linfocitos B se diferencia en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. El lugar de unión antigénica de los anticuerpos segregados por cada célula plasmática coincide con los de la superficie celular (receptores de los linfocitos B) que reconocieron al antígeno en un primer momento. Los polisacáridos y los lípidos sobre todo estimulan la secreción de anticuerpos de la clase IgM. Los antígenos proteínicos, en *virtud de la acción de los linfocitos T* cooperadores, suscitan la producción de diversas clases de anticuerpos (IgG, IgA, IgE). Esta aparición de anticuerpos diferentes desde el punto de vista funcional, pero todos dotados de la misma especificidad, se denomina cambio de la clase de cadena pesada; y ofrece plasticidad a la respuesta de los anticuerpos, estableciendo las condiciones adecuadas para cumplir numerosas funciones. Los linfocitos T cooperadores también estimulan la producción de los anticuerpos con mayor afinidad por el antígeno. Este proceso, llamado maduración de la afinidad, mejora la calidad de la respuesta inmunitaria humoral.

La respuesta inmunitaria humoral combate a los microorganismos de múltiples formas. La unión de los anticuerpos evita que infecten las células, y así los «neutraliza». Este es el modo por el que son capaces de evitar las infecciones. En realidad, los anticuerpos representan el único mecanismo de la inmunidad adaptativa que impide una infección antes de que se establezca; por esta razón, un objetivo clave de cualquier vacunación es el desencadenamiento de su producción dotándolos de gran potencia. Los anticuerpos IgG recubren a los microbios y los marcan antes de su fagocitosis, ya que los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para las colas de las IgG. La IgG y la IgM activan el sistema del complemento por la vía clásica, y sus productos finales favorecen *la fagocitosis y la destrucción de los microorganismos.* Algunos anticuerpos cumplen unos cometidos especiales en determinados puntos anatómicos. Los epitelios mucosos segregan IgA, que neutraliza los microbios en la luz de las vías respiratorias y del tubo digestivo (así como de otros tejidos mucosos). La IgG pasa por transporte activo a través de la placenta y protege al recién nacido hasta que el sistema inmunitario está maduro. La mayoría de los anticuerpos tiene una vida media de unas 3 semanas. Sin embargo, algunas células plasmáticas secretoras de anticuerpos emigran hacia la médula ósea y viven durante años, sin dejar de producirlos en concentraciones bajas. Los anticuerpos segregados por estas células plasmáticas longevas proporcionan una protección inmediata cada vez que el microbio vuelva a infectar a la misma persona. Las células de memoria activadas por el microorganismo aportan una protección más eficaz.

Memoria inmunitaria

Una respuesta inmunitaria eficaz sirve para eliminar los microbios que la pusieron en marcha. A continuación, viene una fase de contención, en la que desaparecen los clones de linfocitos expandidos y se recupera la homeostasis.

La activación inicial de los linfocitos genera unas células de memoria longevas, capaces de sobrevivir durante años después de la infección. Estas células son más eficaces que los linfocitos vírgenes en el combate contra los microbios, porque, como ya se mencionó antes, representan una reserva ampliada de linfocitos específicos frente a un antígeno (más numerosa que las células indiferenciadas específicas frente a él), y responden contra el antígeno con mayor rapidez y eficacia que las células indiferenciadas. Por esta razón, la generación de respuestas memoria constituye el segundo objetivo más importante de la vacunación. En el capítulo 3 explicaremos las propiedades de los linfocitos de memoria con mayor detenimiento.

En las secciones II, III y IV describimos con detalle el reconocimiento, la activación, la regulación y las fases efectoras de las respuestas inmunitarias adaptativas. Los principios presentados en este capítulo siguen resonando a lo largo de todo el libro.

RESUMEN

- La protección inmunitaria contra los microbios está a cargo de las reacciones tempranas correspondientes a la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa. El estímulo de la inmunidad innata llega a través de unas estructuras compartidas por un grupo de microorganismos. La inmunidad adaptativa es específica de los diversos antígenos, ya sean microbianos o no, y crece cada vez que se repite su exposición (memoria inmunitaria).

- La inmunidad humoral depende de los linfocitos B y de sus productos de secreción, los anticuerpos, y actúa en la defensa contra los microorganismos extracelulares. La inmunidad celular es tarea de los linfocitos T y de sus productos, como las citocinas, y tiene importancia para la defensa contra los microbios intracelulares.
- La inmunidad puede adquirirse tras la respuesta a un antígeno (inmunidad activa) o mediante el paso de anticuerpos o de células procedentes de una persona inmunizada (inmunidad pasiva).
- El sistema inmunitario posee varias propiedades de importancia fundamental para mantener su funcionamiento normal. Entre ellas figura la especificidad hacia los diversos antígenos, la existencia de un repertorio dispar que permita reconocer una amplia variedad, la memoria que recuerde la exposición a un antígeno, la capacidad para producir una rápida expansión de los clones de linfocitos específicos frente a un antígeno como reacción ante su presencia, la emisión de respuestas especializadas frente a distintos microbios, la conservación de la homeostasis y la posibilidad de distinguir entre los antígenos extraños y los propios.
- Los linfocitos son las únicas células capaces de reconocer antígenos de manera específica y, por tanto, constituyen los principales componentes de la inmunidad adaptativa. Las dos subpoblaciones fundamentales de los linfocitos son los linfocitos B y T, que difieren en sus receptores del antígeno y en sus funciones. Las células presentadoras de antígenos especializadas capturan los antígenos microbianos y los exhiben para su reconocimiento por parte de los linfocitos. Su eliminación requiere normalmente la participación de diversas células efectoras.
- La respuesta inmunitaria adaptativa se pone en marcha con el reconocimiento de los antígenos extraños por parte de sus linfocitos específicos. Estos linfocitos responden mediante su proliferación y diferenciación en células efectoras, cuya función consiste en eliminar el antígeno, y en células de memoria, que manifiestan una respuesta mayor tras sus encuentros posteriores con el antígeno. La activación de los linfocitos requiere el antígeno y unas señales añadidas que pueden ser facilitadas por los microbios o por las respuestas inmunitarias innatas a ellos.
- Los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ ayudan a los macrófagos en la eliminación de las moléculas ingeridas y a los linfocitos B en la producción de los anticuerpos. Los LTC CD8$^+$ destruyen las células que albergan patógenos intracelulares y así suprimen los reservorios de la infección. Los anticuerpos, que son los productos de los linfocitos B, neutralizan la infecciosidad de los microorganismos y fomentan su desaparición a través de los fagocitos y al activar el sistema del complemento.

Bibliografía seleccionada

Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. Australian Journal of Science 20:67–69, 1957.

Flajnik MF, and L du Pasquier. Evolution of innate and adaptive immunity: can we draw a line? Trends in Immunology 25:640–644, 2004.

Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. Proceedings of the National Academy of Sciences U S A 41: 849–857, 1955.

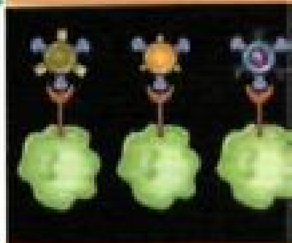
Litman GW, JP Cannon, and LJ Dishaw. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. Nature Reviews Immunology 5:866–879, 2005.

Silverstein AM. Paul Ehrlich's Receptor Immunology: The Magnificent Obsession. Academic Press, New York, 2001.

Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. Nature Immunology 4:425–428, 2003.

Van den Berg TK, JA Yoder, and GW Litman. On the origins of adaptive immunity: innate immune receptors join the tale. Trends in Immunology 25:11–16, 2004.

Capítulo 2



INMUNIDAD INNATA

Características del reconocimiento en la inmunidad innata, 20
Receptores celulares para el reconocimiento de patrones, 22

Componentes del sistema inmunitario innato, 27
Barreras epiteliales, 27
Fagocitos y respuestas inflamatorias, 29
Linfocitos citolíticos naturales, 38
Moléculas circulantes para el reconocimiento de patrones y proteínas efectoras de la inmunidad innata, 42
Citocinas del sistema inmunitario innato, 44

Función de la inmunidad innata en la estimulación de las respuestas inmunitarias adaptativas, 44

Resumen, 45

La inmunidad innata representa la primera línea de defensa contra las infecciones. Sus mecanismos ya existen antes de producirse el encuentro con los microbios y se activan con rapidez al irrumpir su presencia adelantándose a la elaboración de las respuestas inmunitarias adaptativas (véase capítulo 1, figura 1-1). La inmunidad innata también es el mecanismo más antiguo de defensa contra los microbios desde el punto de vista filogénico y evolucionó en sintonía con ellos para proteger de las infecciones a todos los organismos pluricelulares, incluso las plantas y los insectos. La inmunidad adaptativa a través de los linfocitos T y B apareció en los periodotebrados provistos de mandíbula y se encuentra superpuesta sobre la inmunidad innata como medio para mejorar la defensa del huésped frente a los microbios. En el capítulo 1 introdujimos el concepto de que la respuesta inmunitaria adaptativa potencia algunos de los mecanismos antimicrobianos de la inmunidad innata y realiza aportaciones al respecto: la memoria del encuentro con el antígeno y la especialización de los mecanismos efectores. En este capítulo describimos los componentes, la especificidad y las funciones del sistema inmunitario innato.

La inmunidad innata cumple dos funciones importantes:

- ***La inmunidad innata es la primera respuesta ofrecida frente a los microbios, que impide, controla o elimina la infección en el*** huésped. Su importancia en la defensa del huésped queda ejemplificada por los estudios que muestran un sensible aumento de la vulnerabilidad frente a las infecciones al inhibirse o suprimirse cualquiera de los diversos mecanismos de la inmunidad innata, aunque el sistema inmunitario adaptativo siga íntegro y en unas condiciones funcionales. Más adelante repasaremos varios ejemplos de dichos trabajos en este capítulo y en el capítulo 15, al exponer la inmunidad contra diversos tipos de microbios. Muchos microorganismos patógenos han adquirido estrategias para oponerse a la inmunidad innata, que resultan decisivas en lo que afecta a su virulencia. En las infecciones por tales microbios, las defensas de la inmunidad innata pueden contener su avance hasta que se activen las respuestas inmunitarias adaptativas. Estas últimas, al ser más potentes y especializadas, son capaces de eliminar los microbios que hayan resistido los mecanismos de defensa de la inmunidad innata.
- ***La inmunidad innata frente a los microbios estimula las respuestas inmunitarias adaptativas y puede influir en su naturaleza en el sentido de que cobren una eficacia óptima contra los diversos tipos de microbios.*** No sólo cumple funciones defensivas poco después de una infección, sino que también «advierte» de su existencia con el objetivo de organizar una respuesta inmunitaria adaptativa posterior. Por ende, los distintos componentes de la respuesta inmunitaria innata suelen reaccionar de un modo diferente contra los diversos microbios (p. ej., las bacterias o los virus) y esto repercute en el tipo de respuesta inmunitaria adaptativa que despierten.

Varios componentes de la inmunidad innata funcionan en todo momento, incluso antes de una infección; entre ellos se cuentan las barreras que impiden la entrada de los microbios por medio de las superficies epiteliales, como la piel y el revestimiento del tubo digestivo y de las vías respiratorias. Otros están inactivos en condiciones normales, pero preparados para responder con rapidez ante la presencia de los microorganismos; se trata de los fagocitos y el sistema del complemento. Nuestras exposiciones sobre la inmunidad innata comienzan con la descripción de los procedimientos que utiliza este sistema para reconocer a los microbios, en unos términos generales, y a continuación pasa a describir cada ingrediente de la inmunidad innata y sus funciones en la defensa del huésped.

CARACTERÍSTICAS DEL RECONOCIMIENTO EN LA INMUNIDAD INNATA

La especificidad del sistema inmunitario innato por los productos microbianos difiere de la que presenta el sistema inmunitario adaptativo en varios aspectos (tabla 2-1).

- ***Los componentes de la inmunidad innata reconocen estructuras características de los patógenos microbianos que no están presentes en las células de los mamíferos.*** El sistema inmunitario innato no reconoce más que una cantidad total concreta de productos microbianos, mientras que el sistema adaptativo es capaz de reconocer una colección mucho más amplia de sustancias ajenas, tengan su origen en los microorganismos o no. Los productos microbianos que estimulan la inmunidad innata reciben el nombre de **patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP)**, y los receptores que se unen a estas estructuras conservadas se llaman **receptores para el reconocimiento de patrones** (tabla 2-2). Los microorganismos de diversas clases (p. ej., virus, bacterias gramnegativas, grampositivas, hongos) expresan PMAP distintos. Entre las estructuras citadas figuran las siguientes: ácidos nucleicos exclusivos de los microbios, como el ARN bicatenario que poseen los virus en proceso de multiplicación o las secuencias de ADN CpG sin metilar que aparecen en las bacterias; ciertos rasgos propios de las proteínas presentes en los microbios, como su inicio por *N*-formilmetionina, típico de las proteínas bacterianas, y lípidos e hidratos de carbono complejos, sintetizados por los microbios, pero no por las células de los mamíferos, como los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas, los ácidos teicoicos de las grampositivas y los oligosacáridos que llevan mucha manosa, existentes en las glucoproteínas microbianas, pero no en las de los mamíferos.

  Debido a esta especificidad hacia las estructuras microbianas, el sistema inmunitario innato es capaz de distinguir lo propio de lo ajeno, pero lo hace de un modo muy diferente al adaptativo. Los mecanismos de la inmunidad innata han evolucionado hasta reconocer los

Tabla 2-1. Especificidad de la inmunidad innata y adaptativa

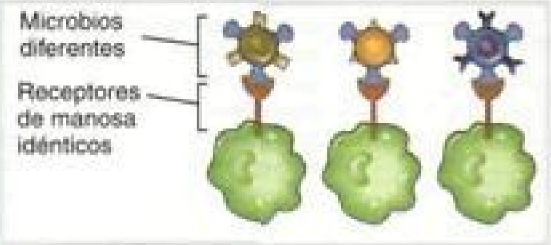
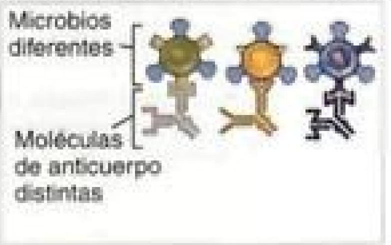
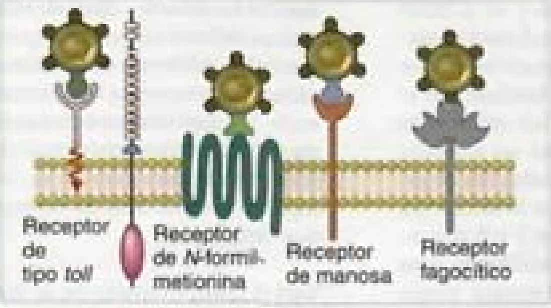
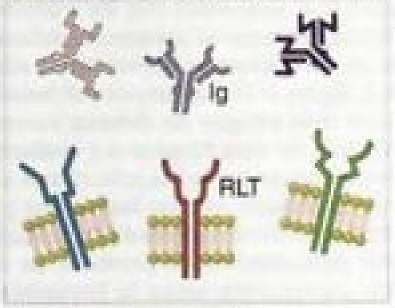
	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Especificidad	Frente a las estructuras compartidas por las clases de microbios («patrones moleculares asociados a patógenos»)  	Frente a detalles estructurales de las moléculas microbianas (antígenos); capaces de reconocer antígenos no microbianos 
Receptores	Codificados en la línea germinal; diversidad limitada («receptores para el reconocimiento de patrones»)  Receptor de tipo *toll* Receptor de *N*-formil-metionina Receptor de manosa Receptor fagocítico	Codificados en los genes producidos por recombinación somática de segmentos génicos; mayor diversidad 
Distribución de los receptores	No clonal: receptores idénticos en todas las células de la misma estirpe	Clonal: los clones de linfocitos con una especificidad distinta expresan receptores diferentes
Distinción entre lo propio y lo ajeno	Sí; no se reconocen las células anfitrionas o pueden expresar moléculas que impidan las reacciones inmunitarias innatas	Sí; basada en una selección contra los linfocitos autorreactivos; puede ser imperfecta (y dar lugar a la autoinmunidad)

Tabla 2-2. Ejemplos de moléculas de reconocimiento correspondientes a la inmunidad innata y de los patrones moleculares que reconocen en los microbios

Receptores celulares para el reconocimiento de patrones	Localización	Ejemplos específicos y sus PMAP ligandos
Receptores de tipo *toll*	Membrana plasmática y membranas endosómicas de las células dendríticas, los fagocitos, las células endoteliales y otros muchos tipos celulares	RTT 1-9: diversas moléculas bacterianas y víricas (véase figura 2-2)
Lectinas de tipo C	Membranas plasmáticas de los fagocitos	Receptor de manosa: hidratos de carbono de la superficie microbiana con manosa y fructosa en su extremo
		Dectina: glucanos presentes en las paredes celulares de los hongos
Receptores fagocíticos	Membranas plasmáticas de los fagocitos	CD36: diacilglicéridos microbianos
NLR	Citoplasma de los fagocitos y de otras células	Nod1, Nod2 y NALP3: peptidoglucanos bacterianos
Receptores de *N*-formil Met-Leu-Phe	Membranas plasmáticas de los fagocitos	FPR y FPRL1: péptidos que contengan residuos de *N*-formilmetionina

Moléculas solubles de reconocimiento	Localización	Ejemplos específicos y sus PMAP ligandos
Pentraxinas	Plasma	Proteína C-reactiva (PCR): fosforilcolina y fosfatidiletanolamina microbiana
Colectinas	Plasma	Lectina de unión a manosa (LUM): hidratos de carbono con manosa y fructosa en su extremo
	Alvéolos	Proteínas tensioactivas SP-A y SP-d: diversas estructuras microbianas
Ficolinas	Plasma	Ficolina: *N*-acetilglucosamina y ácido lipoteicoico componentes de las paredes celulares de las bacterias grampositivas

Abreviaturas: NLR, receptor de tipo *nod;* PMAP, patrón molecular asociado al patógeno; RTT, receptor de tipo *toll.*

microbios (lo ajeno) y no las moléculas de los mamíferos (lo propio). En el sistema inmunitario adaptativo, la distinción entre lo propio y lo ajeno no está basada en una especificidad hereditaria hacia los microbios, sino en la eliminación o la inactivación de los linfocitos específicos para los antígenos propios. En realidad, no se tiene noticia de que la respuesta inmunitaria innata reaccione contra las estructuras propias en un tejido sano y, por tanto, todavía es superior al sistema inmunitario adaptativo en la distinción entre lo propio y lo ajeno. Tal como veremos en el capítulo 18, puede haber respuestas inmunitarias adaptativas contra los autoantígenos que culminen en una enfermedad autoinmunitaria, problema que no parece suceder en el caso de la inmunidad innata.

- ***El sistema inmunitario innato reconoce los productos microbianos que suelen ser fundamentales para la supervivencia de los microbios.*** Esta adaptación adquirida por el huésped es importante, porque garantiza que los microbios no tengan ninguna opción para deshacerse de las dianas sobre las que actúa la inmunidad innata en un intento de eludir su reconocimiento correspondiente. En cambio, según veremos en el capítulo 15, los microbios pueden mutar o perder muchos de los antígenos reconocidos por el sistema inmunitario adaptativo, lo que les permite burlar la defensa del huésped sin poner en peligro su propia supervivencia. Por ejemplo, un blanco de la inmunidad innata que resulta esencial para los microbios es el ARN vírico bicatenario, que tiene un papel decisivo en la multiplicación de determinados virus. Análogamente, los LPS y el ácido teicoico constituyen componentes estructurales de la pared celular en las bacterias, que no pueden desecharse al ser necesarios para su supervivencia.
- ***Las moléculas de reconocimiento de patrones pertenecientes al sistema inmunitario innato constan de los receptores para el reconocimiento de patrones asociados a las células, que se expresan sobre la superficie de diver-***

- ***sos tipos celulares o en su interior y de unas proteínas solubles presentes en la sangre y en los líquidos extracelulares*** (véase tabla 2-2). Los receptores asociados a las células pueden ejercer dos funciones principales o sólo una: transmitir señales para activar funciones antimicrobianas y proinflamatorias en aquellas células donde se expresen y facilitar la captación de los microbios por las células. Los receptores solubles son los responsables de favorecer la depuración de los microbios en la sangre y los líquidos extracelulares, al promover su captación por las células o al activar los mecanismos de destrucción extracelular.
- ***Los receptores para el reconocimiento de patrones pertenecientes al sistema inmunitario innato están codificados por el ADN en línea germinal.*** Los linfocitos T y B, que son los principales componentes de la inmunidad adaptativa, recurren al reordenamiento de los genes somáticos para generar sus receptores del antígeno (véase capítulo 8). Como en la línea germinal puede codificarse un número de receptores mucho menor que los que pueden generarse por reordenamientos génicos, el sistema inmunitario innato tiene un repertorio de especificidades restringido. Se calcula que en los microbios es capaz de reconocer unos 10^3 patrones moleculares. En cambio, el sistema inmunitario adaptativo llega a reconocer un mínimo de 10^7 antígenos distintos. Asimismo, también permite distinguir entre los antígenos de diversos microbios de la misma clase y hasta entre antígenos diferentes de un mismo microbio, mientras que la inmunidad innata sólo consigue discernir entre clases de microbios.
- ***Aparte de los productos microbianos, el sistema de la inmunidad innata también puede reconocer células huéspedes agredidas o lesionadas.*** Las células agredidas o lesionadas a menudo expresan moléculas que no aparecen con profusión en las células sanas. Diversos receptores del sistema de la inmunidad innata reconocen estas moléculas, como las proteínas del *shock* térmico, determinadas moléculas similares al complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase I, y los fosfolípidos de membrana alterados. Su expresión puede crecer en las células directamente infectadas o en las que se encuentren en sus inmediaciones. De este modo, la inmunidad innata es capaz de contribuir a eliminar las células que alojan microbios, aunque los productos microbianos no se encuentren expuestos sobre la superficie celular.

Después de esta introducción general sobre la inmunidad innata, pasamos a explicar los principales tipos de receptores para el reconocimiento de patrones, y a continuación los diversos componentes de la inmunidad innata uno por uno, así como sus funciones en la defensa del huésped.

Receptores celulares para el reconocimiento de patrones

Una amplia gama de tipos celulares expresan receptores para el reconocimiento de patrones y, por tanto, participan en las respuestas de la inmunidad innata. Entre ellos figuran los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas y las células endoteliales, que analizaremos más adelante en este capítulo. Además, también lo hacen las células epiteliales, los linfocitos y otros tipos de células. Estos receptores para el reconocimiento de patrones asociados a las células están presentes sobre su superficie, en las vesículas endosómicas y en el citoplasma, preparados para reconocer los microbios en cualquiera de estos puntos (figura 2-1). Los receptores para el reconocimiento de patrones se encuentran vinculados a las vías de transmisión de señales intracelulares que activan diversas respuestas en las células, como la producción de moléculas que favorecen la inflamación y defienden contra los microbios.

Receptores de tipo toll (RTT)

Los receptores de tipo toll ***forman una familia de receptores para el reconocimiento de patrones conservados a lo largo de la evolución y expresados en numerosos tipos celulares, que ocupan un lugar esencial dentro de las respuestas inmunitarias innatas a los microbios*** (figura 2-2 y cuadro 2-1). En un principio, *toll* se identificó como un gen de *Drosophila* que participa durante la embriogenia de la mosca en el establecimiento de su eje dorsoventral, pero más tarde se descubrió que la proteína *toll* también intervenía en las respuestas antimicrobianas. El hombre tiene once RTT diferentes, que reciben el nombre de RTT 1 a 11. En su región citoplásmica,

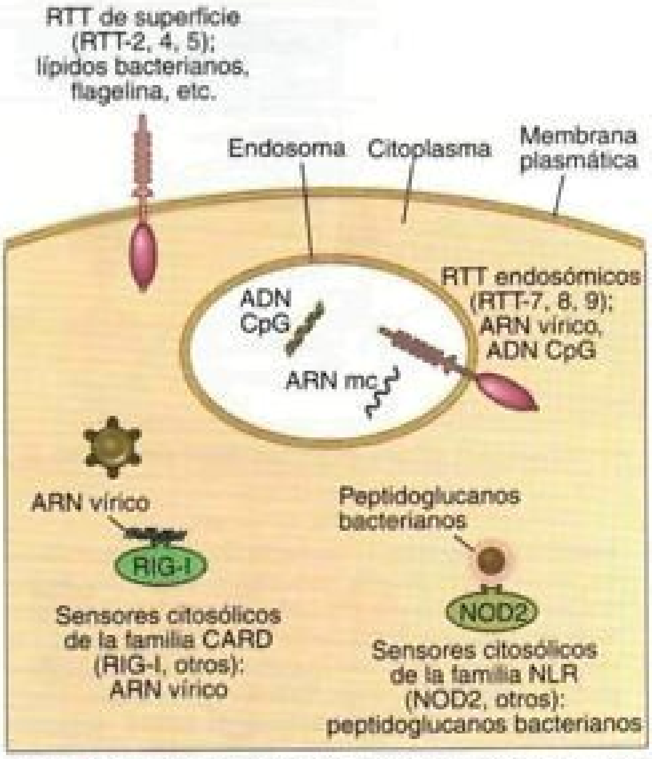
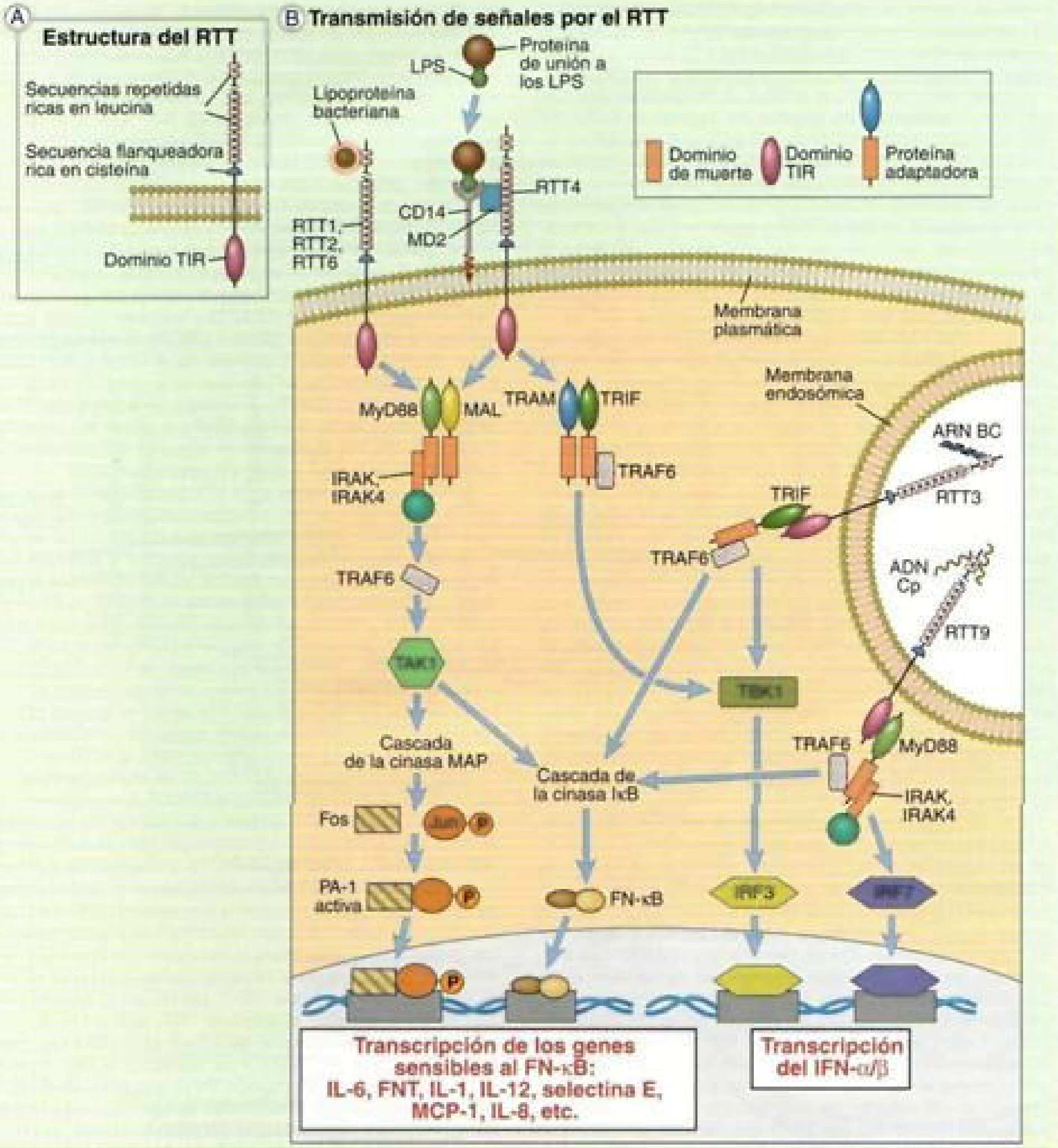


FIGURA 2-1 Lugar que ocupan las moléculas para el reconocimiento de patrones del sistema inmunitario innato en las células. Algunas moléculas para el reconocimiento de patrones pertenecientes a la familia RTT (véase figura 2-7), como los RTT 2, 4 y 5, se expresan sobre la superficie celular, donde pueden unirse a los patrones moleculares asociados a los patógenos extracelulares. Otras lo hacen en las membranas endosómicas, como los RTT 3, 7, 8 y 9, que tienen la capacidad de reconocer los ácidos nucleicos de los microbios fagocitados por las células. Las células también contienen sensores citoplásmicos frente a una infección microbiana (explicados más adelante en este capítulo), como la familia de proteínas NLR, que reconocen los peptidoglucanos bacterianos, y un subconjunto de la familia de proteínas CARD, que se unen al ARN vírico.

Cuadro 2-1 ■ EN PROFUNDIDAD: ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE TIPO *TOLL* Y VÍAS DE TRANSMISIÓN DE SEÑALES

Los RTT son receptores transmisores de señales de membrana que ocupan un lugar fundamental en la defensa innata contra los microbios. Los genes RTT han permanecido muy conservados durante la evolución y están presentes en *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila* y los mamíferos. Existen 12 genes RTT en los mamíferos (en el hombre se expresan 11).


A
Estructura del RTT
Secuencias repetidas ricas en leucina
Secuencia flanqueadora rica en cisteína
Dominio TIR
B Transmisión de señales por el RTT
LPS
Proteína de unión a los LPS
Lipoproteína bacteriana
RTT4
CD14
MD2
RTT1, RTT2, RTT6
Dominio de muerte
Dominio TIR
Proteína adaptadora
Membrana plasmática
MyD88
MAL
TRAM
TRIF
TRAF6
IRAK, IRAK4
Membrana endosómica
ARN BC
RTT3
TRIF
TRAF6
TRAF6
ADN Cp
RTT9
TAK1
TBK1
TRAF6
MyD88
IRAK, IRAK4
Cascada de la cinasa MAP
Cascada de la cinasa IκB
Fos
Jun
P
PA-1 activa
P
FN-κB
IRF3
IRF7
P
Transcripción de los genes sensibles al FN-κB: IL-6, FNT, IL-1, IL-12, selectina E, MCP-1, IL-8, etc.
Transcripción del IFN-α/β

(Continúa)

todos ellos contienen un dominio de homología al receptor *toll*/IL-1 (TIR), que resulta fundamental para la transmisión de las señales (véase cuadro 2-1). Los principales tipos celulares donde se expresan los RTT abarcan los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos, las células epiteliales de la mucosa y las células endoteliales.

Los RTT de los mamíferos participan en la respuesta a tipos muy divergentes de moléculas expresadas habitualmente por

Cuadro 2-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE TIPO *TOLL* Y VÍAS DE TRANSMISIÓN DE SEÑALES *(cont.)*

que siempre son glucoproteínas integrales de membrana del tipo I que contienen repeticiones cargadas de leucina flanqueadas en sus regiones extracelulares por unas secuencias características con abundante cisteína y por un dominio de homología TIR en el citoplasma (véase figura). Los dominios TIR también aparecen en la cola citoplásmica de los receptores para las citocinas IL-1 e IL-18, y los RTT, la IL-1 y la IL-18 movilizan unas vías de transmisión de señales similares.

La radiocristalografía y el análisis de mutaciones son dos métodos empleados para estudiar los lugares de unión del RTT a los ligandos microbianos. Hasta hoy, siguen sin conocerse los fundamentos estructurales correspondientes a sus diversas especificidades. La transmisión de señales a cargo de estos receptores requiere la dimerización de sus proteínas en la membrana celular, lo que a veces entraña la homodimerización de dos proteínas idénticas de RTT, y a veces la heterodimerización de dos distintas. El repertorio de especificidades que abarca el sistema del RTT parece dilatarse por su capacidad para formar heterodímeros entre sí. Por ejemplo, hacen falta los dímeros de RTT2 y RTT6 para responder a los peptidoglucanos. Estas especificidades también están influidas por diversas moléculas auxiliares diferentes al RTT. Esto se conoce más profundamente en el caso del RTT4 y su ligando LPS. El LPS se fija primero a la proteína soluble de unión a LPS (LBP) en la sangre o en el líquido extracelular, y este complejo sirve para facilitar su enlace al CD14, que está presente como proteína plasmática soluble y como proteína de membrana ligada a glucofosfatidilinositol en la mayoría de las células excepto en el endotelio. Una vez que el LPS se une al CD14, la LBP se disocia, y el complejo LPS-CD14 establece una vinculación física con el RTT4. Otra proteína extracelular auxiliar llamada MD2 también se une al complejo con el CD14. Tanto el LPS como el CD14 y la MD2 son necesarios para que sea eficiente la transmisión de señales inducida por el primero, pero todavía no está claro si hace falta una interacción física directa del LPS con el RTT4. En los complejos del RTT, las diversas combinaciones de moléculas auxiliares pueden servir para abrir el abanico de productos microbianos capaces de suscitar una respuesta de la inmunidad innata. Por ejemplo, los CD14 y las MD2 están asociados a complejos con otros RTT (p. ej., RTT2).

Los detalles sobre la transmisión de señales a cargo del RTT ocupan el núcleo de una activa investigación, y la reunión de las nuevas informaciones recién obtenidas no hace más que cambiar nuestras ideas sobre las vías que sigue; la exposición ofrecida a continuación facilita una panorámica general acerca de los conocimientos actuales. La dimerización del RTT provocada por un ligando permite la unión a su cola citoplásmica de unas proteínas adaptadoras contenidas en el citoplasma, a través de las interacciones homotípicas entre los dominios TIR presentes en el RTT y en la proteína adaptadora. Cuatro de estos adaptadores son MyD88, Mal (proteína adaptadora de tipo MyD88)/TIRAP (proteína adaptadora que contiene el dominio TIR), TRIF (adaptador que contiene el dominio TIR inductor de interferón β) y TRAM (molécula adaptadora relacionada con TRIF). Los distintos RTT emplean diversas combinaciones de adaptadores, según se explica más adelante, lo que sienta las bases de los efectos comunes posteriores, exclusivos de los RTT. En todos los casos, las proteínas adaptadoras resultan decisivas para el ensamblaje de complejos señalizadores, que abarcan proteína cinasas (normalmente miembros de la familia IRAK) y TRAF.

Un efecto ulterior de la transmisión de señales por el RTT que resulta fundamental es la activación del factor de transcripción NF-κB, requisito necesario para la expresión de muchos genes relacionados con la inmunidad innata y la inflamación. En las células en reposo existen dímeros funcionales del NF-κB que se encuentran en estado inactivo en el citoplasma, ligados a unas proteínas inhibidoras llamadas IκB. La activación del NF-κB se pone en marcha cuando las señales provocan la degradación de estas proteínas IκB, a través de un complejo enzimático denominado cinasa de IκB (IKK). Los mismos RTT que propician la activación del NF-κB también suelen dar lugar a la activación de otro factor de transcripción llamado PA-1. Estos dos procesos suponen una vía para la transmisión de señales que depende de la proteína adaptadora MyD88 (véase figura). Todos los RTT excepto RTT3 se unen a MyD88, que, en la mayoría de los casos, interacciona a continuación con los miembros de la familia de la cinasa asociada al receptor de IL-1 **(IRAK)**, y las proteínas IRAK hacen lo mismo con el factor asociado al receptor del TNF 6 **(TRAF-6)** y lo activan. El TRAF-6, que favorece la ubicuitinación de las moléculas señalizadoras ulteriores, estimula la cinasa 1 activada por el FCT-β (TAK1), que a su vez pone en marcha las cascadas de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP) y el inhibidor de la cinasa del NF-κB (IκB). Las cascadas de la cinasa MAP y la cinasa IκB conducen a la activación y a la localización en el núcleo de los factores de transcripción de la PA-1 y el NF-κB, respectivamente.

El RTT4, que responde a los LPS bacterianos (véase cuadro 15-1 en el capítulo 15), moviliza como mínimo dos vías de transmisión de señales diferentes, que utilizan un par de proteínas adaptadoras distintas pertenecientes a la familia TIR. En una de ellas, se reclutan MyD88 y Mal/TIRAP, que conducen a la activación del NF-κB a través de la IRAK, el TRAF-6 y la TAK1. En la segunda, se reclutan TRAM y TRIF y dan lugar a la activación del factor de respuesta al interferón 3 (IRF-3) a través de la TBK1. El IRF-3 es un factor de transcripción que potencia la expresión de los genes correspondientes al interferón de tipo I (IFN-α e IFN-β). Por tanto, la transmisión de señales del RTT4 también puede acabar en la expresión de una gran variedad de genes inflamatorios y antivíricos.

El RTT9, que reconoce el ADN CpG sin metilar bacteriano y vírico en los endosomas, recluta el MyD88, lo que desemboca en la activación del IRF-7, un factor de transcripción que, como el IRF-3, da lugar a que se exprese el gen del interferón de tipo I. La transmisión de señales del RTT9 también activa el NF-κB.

Un segundo efecto ulterior fundamental en la transmisión de señales del RTT consiste en la activación del IRF-3 y 7, que son factores de transcripción necesarios para la expresión de los genes correspondientes al interferón de tipo I (IFN-α e IFN-β). El RTT3, que es el receptor endosómico para el ARN bicatenario vírico, activa el IRF-3. No se une al MyD88, sino que utiliza la proteína adaptadora TRIF, que activa la TBK1 (cinasa de unión al activador del NF-κB asociada a los miembros de la familia del TRAF). A continuación, la TRIF pone en marcha el factor de transcripción IRF-3, que estimula la expresión de los genes para el interferón de tipo I. Los interferones de tipo I son unas citocinas que bloquean la multiplicación vírica en las células. Por tanto, los patrones moleculares producidos por los virus (p. ej., el ARN bicatenario) movilizan los RTT que estimulan la transcripción de citocinas antivíricas. El TRAF-6 también resulta reclutado por el complejo transmisor de señales inducido por los ligandos del RTT3, lo que da lugar a la activación del NF-κB.

las células microbianas pero no por los propios mamíferos (véase figura 2-2). Los RTT están presentes en la superficie celular y sobre las membranas intracelulares; por consiguiente, van a ser capaces de reconocer microbios en diversos puntos de la célula. Entre los productos microbianos que estimulan sus señales pueden citarse los LPS de las bacterias gramnegativas, los peptidoglucanos de las grampositivas, las lipoproteínas bacterianas, el ácido lipoteicoico, el lipoarabinomanano, el cimosano, la proteína bacteriana flagelar flagelina, la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial, las estructuras CpG sin metilar, el ARN bicatenario y el ARN monocatenario. Los RTT 3, 7, 8 y 9 se expresan básicamente en el interior de las células sobre el retículo endoplásmico (RE) y las membranas de los endosomas, donde detectan los ácidos nucleicos microbianos (véase figura 2-2). Aunque no todos los ligandos de los ácidos nucleicos reconocidos por estos RTT son producidos exclusivamente por los microbios, los elaborados por las células del huésped normalmente no se hallan en las zonas endosómicas que ocupan estos RTT. Dicho de otro modo, los RTT 3, 7, 8 y 9 distinguen las sustancias propias de las ajenas según el lugar celular donde se encuentren los ligandos a los que se unen. Aparte de estos RTT, hay otros receptores intracelulares para el reconocimiento de patrones, situados en el citoplasma, que comentaremos más adelante.

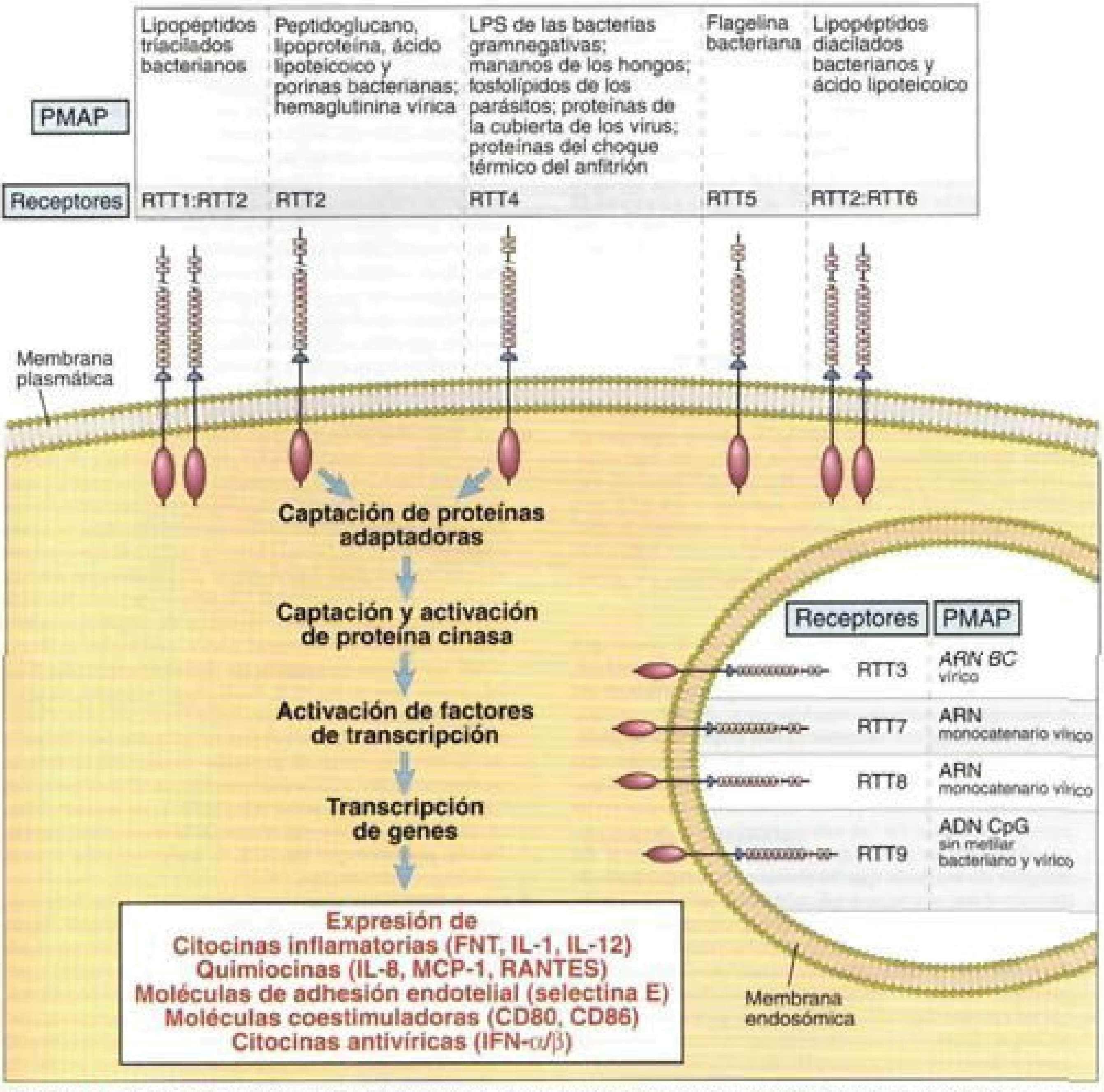

PMAP
Lipopéptidos triacilados bacterianos
Peptidoglucano, lipoproteína, ácido lipoteicoico y porinas bacterianas; hemaglutinina vírica
LPS de las bacterias gramnegativas; mananos de los hongos; fosfolípidos de los parásitos; proteínas de la cubierta de los virus; proteínas del choque térmico del anfitrión
Flagelina bacteriana
Lipopéptidos diacilados bacterianos y ácido lipoteicoico
Receptores
RTT1:RTT2
RTT2
RTT4
RTT5
RTT2:RTT6
Membrana plasmática
Captación de proteínas adaptadoras
Captación y activación de proteína cinasa
Activación de factores de transcripción
Transcripción de genes
Expresión de
Citocinas inflamatorias (FNT, IL-1, IL-12)
Quimiocinas (IL-8, MCP-1, RANTES)
Moléculas de adhesión endotelial (selectina E)
Moléculas coestimuladoras (CD80, CD86)
Citocinas antivíricas (IFN-α/β)
Receptores
PMAP
RTT3
ARN BC vírico
RTT7
ARN monocatenario vírico
RTT8
ARN monocatenario vírico
RTT9
ADN CpG sin metilar bacteriano y vírico
Membrana endosómica

FIGURA 2-2 RTT de los mamíferos: especificidades, mecanismos de transmisión de señales básicos y respuestas celulares. Se muestran los ligandos de los RTT junto a los dímeros de los RTT que se unen a ellos especialmente. Obsérvese que algunos RTT se expresan en los endosomas y otros sobre la superficie celular (véase figura 2-7). Los pasos básicos en la transmisión de señales de los RTT, ejemplificados únicamente para el RTT3 y el RTT4, son aplicables a todos los demás. En el cuadro 2-1 se facilitan mayores detalles sobre las vías de transmisión de señales.

Varias vías de transmisión de señales vinculan el reconocimiento de los ligandos microbianos por el RTT a la activación de factores de transcripción, lo que deriva en la expresión de genes importantes para las respuestas inmunitarias innatas (véase cuadro 2-1). Estas vías se ponen en marcha por la unión del ligando al RTT en la superficie celular o también en el RE o en los endosomas, lo que da lugar a la dimerización de las proteínas que lo componen. Este proceso va seguido por la recolección de proteínas adaptadoras que contienen el dominio TIR, con el objetivo de facilitar la captación y la estimulación de diversas proteína cinasas, lo que culmina en la activación de distintos factores de transcripción. Las principales moléculas con las que las vías de transmisión de señales del RTT cumplen esta función son el factor nuclear κB (NF-κB), la PA-1, el IRF-3 y el IRF-7. El NF-κB y/o la PA-1 estimulan la expresión de genes que codifican muchas de las moléculas implicadas en la respuesta inmunitaria innata, y que expondremos más adelante en este capítulo, como citocinas inflamatorias (p. ej., el TNF y la IL-1), quimiocinas (p. ej., CCL2) y moléculas de adhesión endotelial (p. ej., la selectina E). El IRF-3 y el IRF-7 favorecen la expresión de los genes del interferón (IFN) α/β, importantes para las respuestas inmunitarias innatas frente a los virus. El empleo de varias proteínas adaptadoras diferentes por los distintos RTT aporta cierta variabilidad en el tipo de la respuesta celular estimulada por los diversos productos microbianos.

Otros receptores para el reconocimiento de patrones

Aparte de los RTT, existen otras clases de receptores citoplásmicos y de la membrana plasmática que se expresan en distintos tipos celulares y reconocen moléculas microbianas (véanse tabla 2-2 y figura 2-1). Algunos de ellos transmiten señales activadoras, de forma parecida a los RTT, que favorecen las respuestas inflamatorias y potencian la destrucción de los microbios. Otros participan sobre todo en la captación de los microbios por los fagocitos, tal como comentaremos con detalle más adelante.

- Las **lectinas de tipo C** son una gran familia de moléculas ligadoras de los hidratos de carbono dependientes de calcio, expresadas sobre las membranas plasmáticas de los macrófagos, las células dendríticas y otros leucocitos. Pueden distinguirse diversas clases cuyas especificidades son diferentes, y sus funciones no se conocen más que parcialmente. Algunas de ellas reconocen estructuras presentes en los hidratos de carbono que existen en las paredes celulares de los microorganismos, pero no en las células de los mamíferos. El más conocido es el del **receptor de manosa,** que interviene en la fagocitosis de los microbios, según se explica más adelante. Otra lectina de tipo C llamada Dectina 1, que se une a los glucanos ligados a b-1,3 y b-1,6 existentes en las paredes celulares de los hongos, genera unas señales que quedan interrumpidas por las vías de transmisión de señales del RTT.
- Los **receptores fagocíticos** abarcan un grupo de moléculas dispar desde el punto de vista estructural y funcional que presentan como característica común su intervención en la captación por las células de las lipoproteínas oxidadas. Algunos de los principales ejemplos que se expresan en los fagocitos son CD36, CD68 y SRB1. Los receptores fagocíticos participan en la fisiopatología de la ateroesclerosis debido a la generación de células espumosas cargadas de colesterol; también reconocen a los microbios e intervienen en su captación por los fagocitos, formando parte de las respuestas inmunitarias innatas.
- Los **receptores de *N*-formil Met-Leu-Phe,** entre ellos FPR y FPRL1, reconocen péptidos cortos que contienen residuos de *N*-formilmetionina. FPR y FPRL1 se expresan en los neutrófilos y en los macrófagos, respectivamente. Como todas las proteínas bacterianas comienzan por *N*-formilmetionina y esto sólo sucede con unas cuantas de los mamíferos (únicamente aquellas sintetizadas en el interior de las mitocondrias), FPR y FPRL1 ofrecen a los fagocitos la posibilidad de detectar las proteínas bacterianas y responder a ellas. Entre los ligandos de unión a estos receptores figuran algunos de los primeros factores quimiotácticos de los leucocitos en identificarse, y de los más potentes. FPR y FPRL1 pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína (G) fijadores de trifosfato de guanosina (GTP) con siete dominios transmembranarios. Igual que los receptores de quimiocinas, en este caso ponen en marcha las respuestas intracelulares a través de las proteínas G triméricas. En una célula en reposo, su asociación al receptor da origen a un complejo inactivo estable que contiene difosfato de guanosina (GDP) unido a las subunidades Gα. La ocupación del receptor por el ligando desemboca en un intercambio de GTP por GDP. La modalidad de la proteína G ligada al GTP activa numerosas enzimas celulares, entre ellas una isoforma de la fosfolipasa C específica del fosfatidilinositol que sirve para elevar el calcio intracelular y activar la proteína cinasa C. Las proteínas G también estimulan cambios en el citoesqueleto, que redundan en una mayor motilidad celular.
- Los **NLR (NACHT-LRR)** son una familia de moléculas citoplásmicas, caracterizadas por la presencia de determinadas estructuras conservadas en sus dominios, y que sirven como sensores intracelulares de las infecciones bacterianas. Se sabe que varios de sus miembros se unen a ligandos específicos en el interior de las células y ponen en marcha cascadas transmisoras de señales que activan las respuestas inflamatorias. Un subconjunto de los NLR recibe el nombre de Nod (dominio de oligomerización para la unión a nucleótidos) y otra subfamilia se llama NALP (proteínas que contienen dominios NACHT, LRR y de pirina). Tres de los NLR, Nod1, Nod2 y NALP3, reconocen los derivados de los peptidoglucanos, un componente frecuente de la pared celular en las bacterias. Después de hacerlo, reclutan la proteína cinasa RICK, que se incorpora a las vías señalizadoras ulteriores para dar lugar a la activación del NF-κB y la PA-1, y a la producción de citocinas y otros mediadores de la inmunidad innata. Parece probable que los NLR se unan también a otros productos microbianos.
- Las **proteínas que contienen un dominio para la activación y el reclutamiento de las caspasas (CARD),** entre ellas el gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) y el gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma (MDA5), son receptores citoplásmicos que se unen al ARN vírico. A través de sus dominios CARD, RIG-I y MDA5 movilizan cascadas transmisoras de señales en las que participa la TBK1, circunstancia similar a lo que ocurre en la vía transmisora de señales del RTT3 comentada antes. Finalmente, estas vías activan los factores de transcripción IRF-3 y NF-κB, que estimulan la expresión de los interferones antivíricos de tipo I.

Tabla 2-3. Componentes de la inmunidad innata

Componentes	Funciones principales
Barreras	
Capas epiteliales	Impedir la entrada de los microbios
Defensinas/catelicidina	Destrucción de los microbios
Linfocitos intraepiteliales	Destrucción de los microbios
Células efectoras circulantes	
Neutrófilos	Fagocitosis y destrucción inicial de los microbios
Macrófagos	Fagocitosis y destrucción eficiente de los microbios, secreción de citocinas que estimulan la inflamación
Linfocitos NK	Lisis de las células infectadas, activación de los macrófagos
Proteínas efectoras circulantes	
Complemento	Destrucción de los microbios, opsonización de los microbios, activación de los leucocitos
Lectina de unión a la manosa (colectina)	Opsonización de los microbios, activación del complemento (vía de la lectina)
Proteína C reactiva (pentraxina)	Opsonización de los microbios, activación del complemento
Citocinas	
FNT, IL-1, quimiocinas	Inflamación
IFN-α, β	Resistencia a la infección vírica
IFN-γ	Activación de los macrófagos
IL-12	Producción de IFN-γ por los linfocitos NK y T
IL-15	Proliferación de los linfocitos NK
IL-10, TGF-β	Control de la inflamación

Abreviaturas: IFN, interferón; IL, interleucina; NK, citolítico natural;
TGF-β, factor transformador del crecimiento β; TNF, factor de necrosis tumoral

COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

El sistema inmunitario innato está compuesto por barreras epiteliales, células circulantes y tisulares y proteínas plasmáticas (tabla 2-3). Las principales células efectoras de la inmunidad innata son los neutrófilos, los fagocitos mononucleares y los linfocitos citolíticos naturales (NK). Su misión estriba en atacar a los microbios después de haber abierto una brecha en las barreras epiteliales y haber penetrado en los tejidos o en la circulación. Cada uno de estos tipos celulares ocupa un lugar distinto en la respuesta a su entrada. Parte de las células encargadas de la inmunidad innata, en especial los macrófagos y los linfocitos NK, segregan citocinas que activan los fagocitos y estimulan la reacción celular de este proceso, llamada **inflamación.** La inflamación consiste en la atracción de los leucocitos hacia un foco de infección y la extravasación de diversas proteínas plasmáticas, así como la activación de ambos elementos para eliminar el microorganismo. Como veremos más adelante, la inflamación también puede dañar los tejidos normales. Si los microbios penetran en la circulación, son combatidos por diversas proteínas plasmáticas. Las principales proteínas circulantes que intervienen en la inmunidad innata son las del sistema del complemento y otras que reconocen estructuras microbianas, como la lectina de unión a la manosa. En los próximos apartados, describimos las propiedades de cada uno de estos componentes de la inmunidad innata y sus funciones.

Barreras epiteliales

Las superficies intactas de los epitelios forman una barrera física entre los microbios del medio externo y el tejido del huésped (figura 2-3). Los tres elementos de separación principales entre el medio y el huésped son la piel y las superficies mucosas de los aparatos digestivo y respiratorio. Todos están protegidos por unos epitelios continuos que impiden la entrada de los microbios, y la pérdida de su integridad suele predisponer a una infección.

Los epitelios, lo mismo que algunos leucocitos, producen péptidos dotados de propiedades antimicrobianas. Las defensinas y las catelicidinas forman dos familias de estos péptidos antimicrobianos, distintas desde el punto de vista estructural. Las **defensinas** son pequeños péptidos catióni-

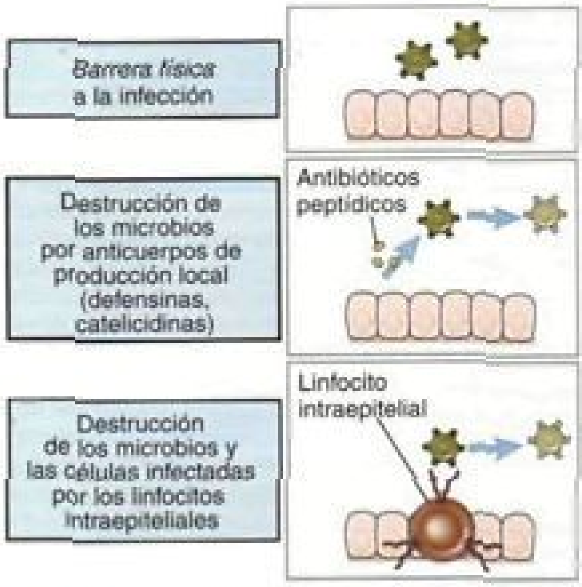

Barrera física a la infección
Destrucción de los microbios por anticuerpos de producción local (defensinas, catelicidinas)
Antibióticos peptídicos
Destrucción de los microbios y las células infectadas por los linfocitos intraepiteliales
Linfocito intraepitelial

FIGURA 2-3 **Barreras epiteliales.** Los epitelios presentes en las puertas de entrada para los microbios forman barreras físicas, producen sustancias antimicrobianas y albergan linfocitos intraepiteliales que parecen destruir los microbios y las células infectadas.

cos, con una longitud de 29 a 34 aminoácidos, que contienen tres puentes disulfuro dentro de su cadena. Las tres familias de defensinas llevan el nombre de α, β y φ y pueden distinguirse por la localización de sus puentes. Las defensinas se producen en las células epiteliales de las superficies mucosas y en los leucocitos que contienen gránulos, como los neutrófilos, los linfocitos NK y los linfocitos T citotóxicos. El conjunto de sus moléculas respectivas difiere entre los diversos tipos celulares. Una fuente principal de defensinas α corresponde a las células de Paneth situadas en el interior de las criptas del intestino delgado. Estas defensinas a veces reciben el nombre de cripticidinas y sirven para rebajar la cantidad de microbios presentes en la luz. Las defensinas también se producen en otros lugares del intestino, en las células de la mucosa respiratoria y en la piel. Algunos tipos celulares fabrican ciertas clases de forma constitutiva, pero las citocinas o los productos microbianos pueden potenciar su secreción. En otros, las defensinas surgen como respuesta a estos factores. Su acción de protección pasa por ejercer actividades tóxicas directas contra los microbios, como bacterias y hongos, y por la activación de las células que participan en la respuesta inflamatoria frente a su presencia. Aún no se conocen bien los mecanismos de sus efectos microbicidas directos.

Las **catelicidinas** se expresan en los neutrófilos y en los epitelios que configuran diversas barreras, como la piel y las células de las mucosas digestiva y respiratoria. La proteína precursora, con dos dominios y 18 kD, se transcribe para su proteólisis en dos péptidos, cada uno dotado de funciones protectoras. Tanto la síntesis del precursor como la proteólisis pueden estimularse por las citocinas de la inflamación y los productos microbianos. El fragmento del extremo carboxílico, llamado LL-37 por tener dos leucinas en su extremo amínico, cumple numerosas funciones que sirven de protección contra los infecciones. Entre ellas figura la toxicidad directa contra una amplia gama de microorganismos, y la activación de diversas respuestas en células como los leucocitos y otros tipos, que favorecen la erradicación de los microbios. Además, el LL-37 puede unirse al LPS, un componente tóxico presente en la pared externa de las bacterias gramnegativas que se explica más adelante en este capítulo, y neutralizarlo. El otro fragmento del precursor degradado de la catelicidina también puede ejercer actividades antimicrobianas, pero están peor caracterizadas.

Las barreras epiteliales y las cavidades serosas contienen ciertos tipos de linfocitos, como los linfocitos T intraepiteliales y el subconjunto de los linfocitos B llamado B-1, respectivamente, que reconocen los microbios de contacto más habitual y responden contra ellos. Según comentaremos con mayor detalle en los capítulos posteriores, la mayoría de los linfocitos T y B forman parte del sistema inmunitario adaptativo y se caracterizan por presentar un repertorio de especificidades muy variado hacia los distintos antígenos. La diversidad de los receptores del antígeno se genera por la recombinación somática entre los segmentos de ADN de la línea germinal y la modificación de las secuencias de nucleótidos en las uniones entre los segmentos recombinados, lo que da lugar a que los genes del receptor del antígeno sean exclusivos de cada clon de linfocitos (véase capítulo 8). Sin embargo, determinados subgrupos de los linfocitos T y B presentan una diversidad muy reducida, porque en cada clon son los mismos en segmentos de ADN que se recombinan y las modificaciones de las secuencias de unión resultan escasas o nulas. Parece que estos subconjuntos de los linfocitos T y B reconocen estructuras cuya expresión sea habitual por parte de muchas especies microbianas diferentes o por las que están presentes a menudo: dicho de otro modo, reconocen PMAP. Aunque estos linfocitos T y B sean unos linfocitos con sus receptores del antígeno igual que otros linfocitos T o B, y cumplan unas funciones efectoras similares a ellos, la naturaleza de sus especificidades los sitúa dentro de una categoría especial que los acerca más a las células efectoras de la inmunidad innata que a las células de la inmunidad adaptativa. Los linfocitos T intraepiteliales están presentes en la epidermis de la piel y en los epitelios mucosos (véase capítulo 3). Sus diversos subconjuntos lo están en proporciones diferentes, según las especies y su localización tisular. Estos subconjuntos se distinguen sobre todo por el tipo que expresen entre los receptores del antígeno de los linfocitos T (RLT). Algunos linfocitos T intraepiteliales expresan la forma corriente αβ, que está presente en la mayoría de los linfocitos T de los tejidos linfáticos. Otros expresan una forma de receptor del antígeno a nivel de los epitelios llamada receptor γδ, capaz de reconocer antígenos peptídicos y no peptídicos. Los linfocitos intraepiteliales pueden tomar parte en la defensa del huésped mediante la secreción de citocinas, la activación de los fagocitos y la destrucción de las células infectadas. La cavidad peritoneal contiene una población de linfocitos B, llamados B-1, cuyos receptores del antígeno corresponden a moléculas de inmunoglobulinas, igual que en el caso de otros linfocitos B, pero su diversidad es escasa, como sucede con los receptores del antígeno de los linfocitos T intraepiteliales. Muchos linfocitos B-1 producen anticuerpos constituidos por inmunoglobulina M (IgM), que son específicos frente a aquellos antígenos polisacáridos y lipídicos, como la fosforilcolina y los LPS, compartidos por numerosos tipos de bacterias. En realidad, las personas normales poseen anticuerpos circulantes contra dichas bacterias, la mayoría de las cuales está presente en el intestino, sin ocasionar ningún signo de infección. Llevan el nombre de anticuerpos naturales y en gran medida son el producto de los linfocitos B-1. Los anticuerpos naturales sirven como un mecanismo de defensa preconfigurado contra los microbios que hayan logrado atravesar con éxito las barreras epiteliales.

Una tercera población de células situadas bajo muchos epitelios y en las cavidades serosas son los **mastocitos**, que responden directamente a los productos microbianos mediante la secreción de citocinas y mediadores lipídicos para favorecer la inflamación.

Fagocitos y respuestas inflamatorias

Las células efectoras más abundantes del sistema inmunitario innato son las que proceden de la médula ósea, circulan por la sangre y emigran hacia los tejidos. Entre ellas figuran las pertenecientes a la estirpe mielocítica, como los neutrófilos, los fagocitos mononucleares y las células dendríticas, que explicaremos en este apartado, y las de la estirpe linfocítica, como los linfocitos citolíticos naturales, que se describirán más adelante, así como los linfocitos T γδ y los linfocitos B B-1, que ya se han tratado antes.

Los fagocitos, como por ejemplo los neutrófilos y los macrófagos, son células cuya función principal consiste en identificar, ingerir y destruir los microbios. Sus respuestas funcionales en la defensa del huésped están compuestas por una serie de etapas sucesivas: atracción activa de las células hacia los focos de infección, reconocimiento de los microbios, ingestión por un proceso de fagocitosis, y destrucción de los microbios ingeridos. Además, los fagocitos producen citocinas que cumplen muchos cometidos importantes en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, así como en la reparación tisular. Estas funciones efectoras son importantes no sólo dentro de la inmunidad innata, sino también en las fases efectoras de las respuestas inmunitarias adaptativas. Por ejemplo, tal como expondremos en el capítulo 13 al hablar de la inmunidad a través de los linfocitos T, los linfocitos T estimulados por los antígenos pueden activar los macrófagos y multiplicar su eficiencia en la destrucción de los microbios fagocitados. En la inmunidad humoral, los anticuerpos recubren los microbios o los opsonizan, y favorecen su fagocitosis a través de sus receptores correspondientes situados en la superficie de los macrófagos (véase capítulo 14). Todos estos no son más que ejemplos para ilustrar dos posibilidades de las que dispone la inmunidad adaptativa para fomentar las actividades antimicrobianas en un tipo celular perteneciente a la inmunidad innata (el macrófago). En la explicación que sigue a continuación, describiremos los fagocitos más importantes para la inmunidad innata.

Neutrófilos

Los neutrófilos, también denominados leucocitos polimorfonucleares, forman la población más abundante de leucocitos circulantes e intervienen en las primeras fases de las respuestas inflamatorias. Circulan con un aspecto de células esféricas cuyo diámetro mide unos 12 a 15 µm y están dotadas de numerosas prolongaciones membranosas. El núcleo de un neutrófilo se encuentra segmentado en unos tres a cinco lobulillos conectados entre sí, de ahí su sinónimo de *leucocito polimorfonuclear* (figura 2-4). El citoplasma contiene gránulos de dos tipos. La mayoría, denominados gránulos específicos, están llenos de enzimas como lisozima, colagenasa y elastasa. Estos gránulos no se tiñen intensamente ni con los colorantes básicos ni con los ácidos (hematoxilina y eosina, respectivamente), lo que permite distinguirlos de los gránulos correspondientes a los basófilos y los eosinófilos, respectivamente. El resto de los gránulos presentes en los neutrófilos, llamados gránulos azurófilos, son lisosomas que contienen enzimas y otras sustancias microbicidas, como defensinas y catelicidinas. Los neutrófilos proceden de la médula ósea y nacen a partir de una estirpe común con los fagocitos mononucleares. El factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) activa su producción. Un hombre adulto fabrica más de 1×10^{11} neutrófilos al día, que duran tan sólo unas 6 horas circulando por la sangre. Los neutrófilos pueden emigrar hacia los focos de infección en un plazo de unas pocas horas desde la entrada de los microbios. Si un neutrófilo circulante no se ve atraído hacia un foco inflamatorio dentro de este período, sufre un proceso de apoptosis y los macrófagos residentes en el hígado o en el bazo suelen fagocitarlo. Después de penetrar en los tejidos, los neutrófilos funcionan unas pocas horas y luego mueren.

Fagocitos mononucleares

El sistema monocito-macrofágico está compuesto por unas células que pertenecen a una estirpe común cuya función principal es la fagocitosis, y que ocupan un lugar central en la inmunidad innata y adaptativa. Las células del sistema monocito-macrofágico se originan en la médula ósea, circulan por la sangre y maduran en diversos tejidos para quedar activadas (figura 2-5). El primer tipo celular que entra en la sangre periférica después de abandonar la médula no está diferenciado por completo y se llama **monocito.** Los monocitos tienen un diámetro de 10 a 15 µm, y poseen unos núcleos reniformes y un citoplasma granular fino que contiene lisosomas, vacuolas fagocíticas y un citoesqueleto de filamentos (figura 2-6). Una vez que han penetrado en los tejidos, estas células maduran y se convierten en **macrófagos.** Los macrófagos pueden adoptar diversas formas estructurales tras su activación por los estímulos externos, como los microbios. Algunos adquieren un citoplasma abundante y se denominan células epitelioides por su parecido con las células epiteliales de la piel. Los macrófagos activados pueden reunirse entre sí para constituir células gigantes multinucleadas. Y en los distintos tejidos han recibido nombres especiales para designar su ubicación específica. Por ejemplo, en el sistema nervioso central se llaman microgliocitos; los que tapizan los sinusoides vasculares del hígado, células de Kupffer; en las vías respiratorias pulmonares, macrófagos alveolares, y los fagocitos multinucleados del hueso son los osteoclastos.

Las células de tipo macrofágico son los mediadores más antiguos de la inmunidad innata desde un punto de vista filogénico. En el caso de *Drosophila*, responde a la infección rodeando a los microbios con los «hemocitos», unas células semejantes a los macrófagos, y fagocitan los microbios hasta tabicar la infección al provocar la coagulación de la

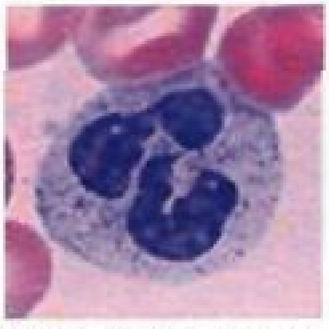


FIGURA 2-4 Aspecto de los neutrófilos. La fotografía de microscopio óptico de un neutrófilo sanguíneo muestra su núcleo multilobulado, razón por la que estas células también reciben el nombre de leucocitos polimorfonucleares, y los tenues gránulos citoplásmicos.

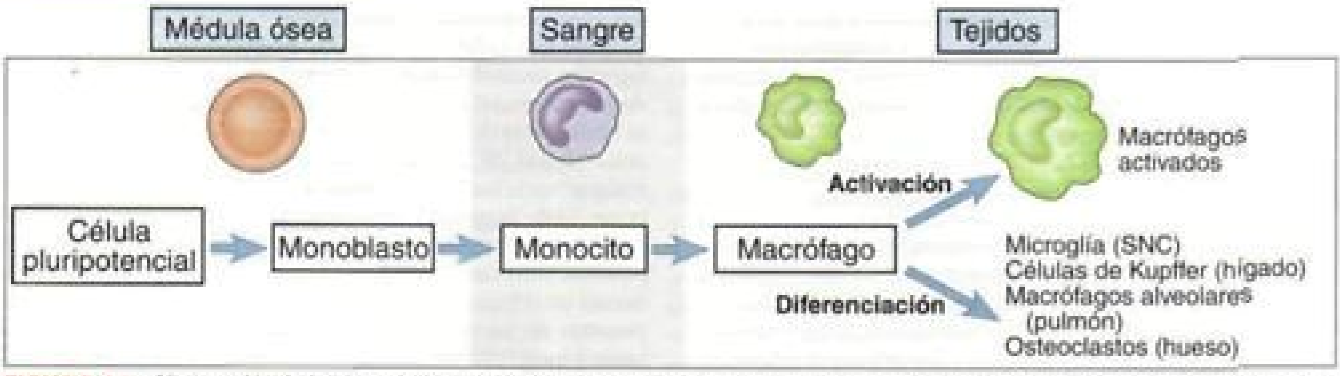


FIGURA 2-5 **Maduración de los fagocitos mononucleares.** Los fagocitos mononucleares se desarrollan en la médula ósea, circulan por la sangre como monocitos y residen en todos los tejidos del organismo como macrófagos. Pueden diferenciarse en formas especializadas dentro de determinados tejidos. SNC: sistema nervioso central.

hemolinfa circundante. Incluso en los vegetales se han identificado células parecidas de tipo fagocítico.

Normalmente los macrófagos responden a los microbios casi con tanta velocidad como los neutrófilos, pero su supervivencia en los focos inflamatorios es mucho mayor. A diferencia de ellos, los macrófagos no están diferenciados por completo y pueden sufrir una división celular en un foco inflamatorio. Por tanto, son las células efectoras dominantes durante las últimas etapas de la respuesta inmunitaria innata, 1 o 2 días después de la infección.

Células dendríticas

Las **células dendríticas** cumplen un cometido importante en las respuestas innatas a las infecciones y en su vinculación con las respuestas de la inmunidad adaptativa. Tienen prolongaciones membranarias largas y propiedades fagocíticas, y siguen una amplia distribución por los tejidos linfáticos, el epitelio de las mucosas y el parénquima de los órganos. Las células dendríticas derivan de unos precursores situados en la médula ósea, y la mayor parte guarda una relación con los fagocitos mononucleares en función de su estirpe. Expresan receptores para el reconocimiento de patrones y responden a los microbios mediante la secreción de citocinas. Una subpoblación de células dendríticas, llamadas células dendríticas plasmocitoides, está especializada en la respuesta celular temprana a las infecciones víricas. Reconocen virus endocitados y producen interferones de tipo I, que poseen una potente actividad antivírica (véase capítulo 12). Las células dendríticas desempeñan una misión decisiva en las respuestas inmunitarias adaptativas al capturar los antígenos microbianos y presentárselos a los linfocitos T. En el capítulo 6 explicaremos las células dendríticas dentro de este contexto.

Atracción de los leucocitos hacia el foco de infección

Los neutrófilos y los monocitos resultan atraídos desde la sangre hacia los focos infecciosos por su unión a las moléculas de adhesión situadas sobre las células endoteliales y por los factores quimiotácticos producidos a raíz de la infección. Si no hay una infección, estos leucocitos circulan por la sangre y no emigran hacia los tejidos. Su atracción por los focos infecciosos es un proceso multifásico que entraña la adhesión de los leucocitos circulantes a la superficie luminal de las células endoteliales que cubren las vénulas poscapilares y su migración a través de la pared vascular (figura 2-7). Cada paso está orquestado por la acción de varias moléculas de diferentes tipos.

1. ***Rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio debido a las selectinas.*** Como respuesta a los microbios y a las

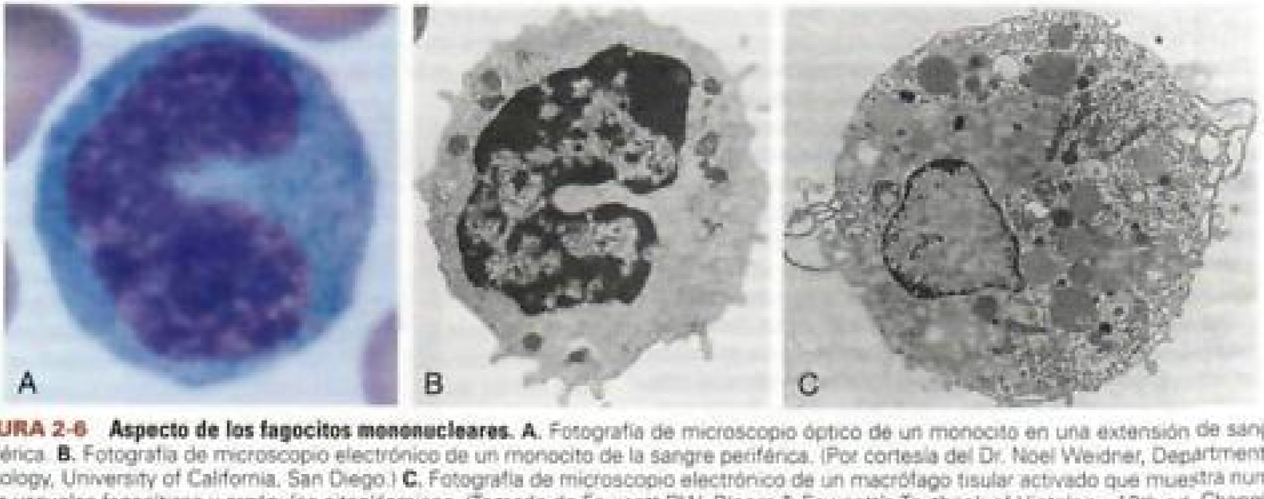


FIGURA 2-6 **Aspecto de los fagocitos mononucleares. A.** Fotografía de microscopio óptico de un monocito en una extensión de sangre periférica. **B.** Fotografía de microscopio electrónico de un monocito de la sangre periférica. (Por cortesía del Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego.) **C.** Fotografía de microscopio electrónico de un macrófago tisular activado que muestra numerosas vacuolas fagocíticas y orgánulos citoplásmicos. (Tomado de Fawcett DW. Bloom & Fawcett's Textbook of Histology, 12th ed. Chapman & Hill, 1994. Con la autorización de Springer Science and Business Media.)

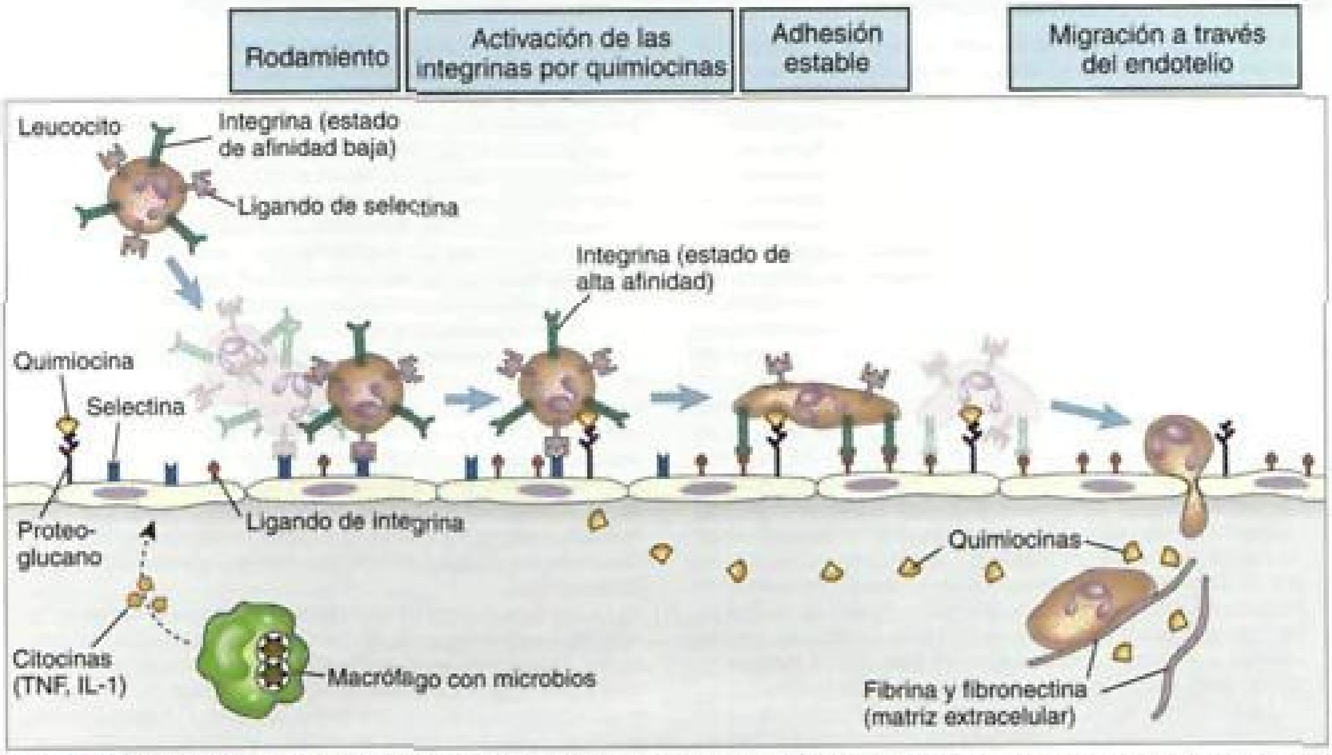

Rodamiento
Activación de las integrinas por quimiocinas
Adhesión estable
Migración a través del endotelio
Leucocito
Integrina (estado de afinidad baja)
Ligando de selectina
Integrina (estado de alta afinidad)
Quimiocina
Selectina
Proteoglucano
Ligando de integrina
Citocinas (TNF, IL-1)
Macrófago con microbios
Quimiocinas
Fibrina y fibronectina (matriz extracelular)

FIGURA 2-7 Atracción de los leucocitos. En los focos de infección, los macrófagos que han tropezado con los microbios producen citocinas (como el TNF y la IL-1) que activan las células endoteliales de las vénulas cercanas para fabricar selectinas, ligandos de las integrinas y quimiocinas. Las selectinas intervienen en el anclaje débil de los leucocitos sanguíneos al endotelio, como los neutrófilos y su rodamiento; las integrinas participan en la adhesión firme de los neutrófilos; y las quimiocinas aumentan la afinidad de las integrinas en los neutrófilos y estimulan la migración de las células hacia el foco infeccioso a través del endotelio. Los neutrófilos sanguíneos, los monocitos y los linfocitos T activados recurren básicamente a los mismos mecanismos para emigrar hacia las zonas de infección.

citocinas producidas por las células que tropiezan con ellos (p. ej., los macrófagos), aumenta con rapidez la expresión de unas proteínas llamadas **selectinas** en la superficie de las células endoteliales que revisten las vénulas poscapilares en el foco infeccioso (cuadro 2-2). Las citocinas se explican con mayor detalle en el capítulo 12; las más importantes como medio de activación del endotelio son el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1). Los dos tipos de selectinas expresados por las células endoteliales son la selectina P, que se acumula en unos gránulos citoplásmicos y se redistribuye con rapidez hacia la superficie en reacción a los productos microbianos y a las citocinas, y la selectina E, sintetizada ante la presencia de IL-1 y TNF, así como de los productos microbianos, y que se expresa sobre la superficie celular en un plazo de 1 a 2 horas. Una tercera selectina, llamada selectina L (CD62L), se expresa en los linfocitos y otros leucocitos. Funciona como un receptor de alojamiento en los ganglios linfáticos para los linfocitos T vírgenes y las células dendríticas, pues interviene en la unión de los linfocitos T a las vénulas de endotelio alto (véase capítulo 3). En los neutrófilos, sirve para fijarlos a las células endoteliales activadas por las citocinas (TNF, IL-1 e IFN-γ) que están presentes en el foco inflamatorio. Los leucocitos expresan selectina L y los ligandos glucídicos para las selectinas P y E en la punta de sus microvellosidades, lo que facilita sus interacciones con estas moléculas sobre la superficie de la célula endotelial. Las interacciones entre la selectina y su ligando son de baja afinidad ($K_d \approx 100$ mm) y rápida disociación, rompiéndose con facilidad por la fuerza de cizallamiento que lleva el flujo sanguíneo. A raíz de todo esto, los leucocitos se desprenden y vuelven a unirse repetidas veces, y ruedan de este modo a lo largo de la superficie endotelial. Al frenarse así sobre el endotelio, la siguiente serie de estímulos tiene la opción de actuar sobre ellos.

2. ***Aumento de la afinidad de las integrinas debido a las quimiocinas.*** Las quimiocinas son pequeñas citocinas polipeptídicas producidas por los macrófagos tisulares, las células endoteliales y otros tipos celulares diversos como respuesta a los productos microbianos y a la IL-1 y el TNF, las citocinas asociadas a las infecciones. Su principal función consiste en estimular la quimiotaxis de las células (la palabra «quimiocinas» es una contracción de «citocinas quimiotácticas»). Las quimiocinas originadas en un foco infeccioso se transportan hacia la superficie luminal de las células endoteliales que revisten las vénulas poscapilares, donde se fijan al glucosaminoglucano sulfato de heparano, y se exhiben a concentraciones altas. En este lugar, las quimiocinas se unen a sus receptores específicos situados sobre la superficie de los leucocitos en rodamiento. Los leucocitos expresan una familia de moléculas de adhesión llamadas **integrinas** (cuadro 2-3), que se encuentran en un estado de afinidad baja en las células inactivas y resultan ineficaces como medio de las interacciones adhesivas. Dos consecuencias de las señales emitidas por el receptor de quimiocinas son la mayor afinidad de las integrinas leucocíticas por sus ligandos y su agregación en la membrana, lo que desemboca en un aumento de la avidez de unión entre los leucocitos y la superficie endotelial a través de las integrinas.

Cuadro 2-2 • EN PROFUNDIDAD: SELECTINAS Y LIGANDOS DE SELECTINAS

La familia de moléculas de las selectinas consta de tres proteínas independientes pero muy afines, que toman parte en la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales (véase tabla). Uno de los miembros de esta familia de moléculas de adhesión se expresa en los leucocitos, y los otros dos lo hacen en las células endoteliales, pero los tres intervienen en el proceso de fijación entre el leucocito y el endotelio. Cada molécula de selectina es una glucoproteína transmembranaria monocatenaria dotada de una estructura modular semejante. El extremo amínico, cuya expresión es extracelular, está relacionado con las proteínas de unión a los hidratos de *carbono conocidas como lectinas de tipo C existentes en los* mamíferos. Al igual que otras lectinas de tipo C, la unión del ligando por las selectinas depende del calcio (de ahí su nombre de tipo C). El dominio de la lectina va seguido por unos dominios homólogos a los que aparecen en los factores de crecimiento epidérmicos y a otros presentes en las proteínas del sistema del complemento, y a continuación por una región transmembranosa hidrófoba y una corta región citoplásmica carboxiterminal. Los genes de las tres selectinas están situados en tándem en el cromosoma 1 de los ratones y del hombre. La disparidad entre ellas sirve para crear diferencias entre su especificidad de unión y su expresión tisular. Sin embargo, las tres selectinas participan en la fijación rápida de los leucocitos al endotelio con una afinidad baja, lo que supone un primer paso importante en el asentamiento leucocítico.

La selectina L (CD62L) se expresa en los linfocitos y en otros leucocitos. Funciona como receptor de alojamiento para los linfocitos T vírgenes y las células dendríticas en los ganglios linfáticos, al intervenir en la unión de los linfocitos T a las VEA (véase capítulo 3). En los neutrófilos, sirve para unir estas células a las células endoteliales activadas por las citocinas (TNF-α, IL-1 e IFN-γ) que están presentes en el foco inflamatorio. La selectina L se encuentra situada en la punta de las prolongaciones en forma de microvellosidades que presenta el leucocito, lo que facilita su interacción con los ligandos sobre el endotelio.

Al menos tres ligandos de las células endoteliales pueden unirse a la selectina L: la molécula de adhesión celular portadora de glucano 1 (GlyCAM-1), que es un proteoglucano de secreción presente en las VEA del ganglio linfático; la MadCAM-1, expresada en las células endoteliales de los tejidos linfáticos asociados al intestino, y CD34, un proteoglucano de las células endoteliales (y de la médula ósea).

La selectina E, también denominada molécula de adhesión leucocítica al endotelio 1 (ELAM-1) o CD62E, se expresa exclusivamente en las células endoteliales activadas por citocinas, de ahí su designación con la E. La selectina E reconoce grupos glucídicos sialilados complejos relacionados con la familia Lewis X o Lewis A, observados en diversas proteínas de superficie con los granulocitos, los monocitos y algunos linfocitos T de memoria y efectores que hayan sido activados con antelación. La selectina E es importante para la migración de los leucocitos (p. ej., los neutrófilos) y de los linfocitos T efectores y de memoria hacia ciertos focos periféricos de inflamación. En un subconjunto de los linfocitos T, el ligando glucídico de la selectina E se denomina CLA-1; esta molécula interviene en el alojamiento de los linfocitos T en la piel.

La selectina P (CD62P) se identificó por primera vez dentro de los gránulos secretores de las plaquetas, de ahí la P de su denominación. Desde entonces, también ha aparecido en los gránulos secretores de las células endoteliales, que reciben el nombre de cuerpos de Weibel-Palade. Cuando se estimulan estos dos tipos de células, la selectina P se traslada hacia la superficie celular en cuestión de minutos como parte de su pro*ceso secretor por exocitosis. Al llegar a la superficie de la célula* endotelial, la selectina P interviene en la unión de los neutrófilos, los linfocitos T y los monocitos. En los ratones, su expresión está regulada por citocinas, de forma parecida a lo que ocurre con la selectina E. Los ligandos glucídicos reconocidos por la selectina P también son semejantes a los que reconoce la selectina E. Una proteína llamada ligando glucoproteínico de la selectina P 1 (PSGL-1) experimenta cambios en los leucocitos tras su traducción para expresar ligandos funcionales de la selectina P. Esta modificación implica una sulfatación y una fucosilación.

La síntesis de los ligandos de la selectina está sometida a una regulación diferente en los distintos leucocitos, lo que refleja variaciones en la expresión de las enzimas de la glucosiltransferasa encargadas de unir los hidratos de carbono a la cadena proteínica principal de los ligandos. Por ejemplo, los linfocitos T vírgenes prácticamente no expresan ligandos para la selectina E y P, y los linfocitos T_H1 expresan una cantidad considerablemente mayor que las T_H2.

Las funciones fisiológicas de las selectinas han quedado demostradas mediante los estudios con ratones que tienen genes inactivados. Los ratones que carecen de selectina L tienen ganglios linfáticos pequeños y mal formados y presentan defectos en la inducción de las respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos T y en las reacciones inflamatorias. Los ratones en los que falta la selectina E o la P tienen sólo ligeros defectos en la atracción de los leucocitos, lo que indica que estas dos moléculas son redundantes desde un aspecto funcional. Los ratones con dos genes inactivados que carecen de las selectinas E y P sufren una alteración apreciable en la atracción de los leucocitos y una mayor vulnerabilidad ante las infecciones. Análogamente, si lo que faltan son las enzimas de la glucosiltransferasa, como la fucosiltransferasa VII, que resultan necesarias para sintetizar los ligandos glucídicos que se unen a las selectinas, aparecen unos defectos acusados en la migración de los linfocitos T y en las respuestas inmunitarias celulares. Los seres humanos que no tienen una de las enzimas imprescindibles para expresar los ligandos glucídicos de las selectinas E y P en los neutrófilos experimentan unos problemas similares, que desembocan en un síndrome llamado deficiencia de la adhesión del leucocito de tipo 2 (DAL-2) (véase capítulo 20).

Selectina	Tamaño	Distribución	Ligando
Selectina L (CD62L)	90-110 kD (variación debida a la glucosilación)	Leucocitos (expresión alta en los linfocitos T indiferenciados, expresión baja en la en las células memoria y efectoras activadas)	Lewis X sialilado sobre GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1, etc.
Selectina E (CD62E)	110 kD	Endotelio activado por citocinas (TNF, IL-1)	Lewis X sialilado (p. ej., CLA-1) sobre diversas glucoproteínas
Selectina P (CD62P)	140 kD	Gránulos de almacenamiento y superficie del endotelio y las plaquetas	Lewis X sialilado sobre PSGL-1 y otras glucoproteínas

Abreviaturas: CLA-1, antígeno linfocítico cutáneo 1; GlyCAM-1, molécula de adhesión celular portadora de glucano 1; IL-1, interleucina 1; MadCAM-1, molécula de adhesión celular del tipo adresina de la mucosa 1; PSGL-1, ligando glucoproteínico de la selectina P 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

Cuadro 2-3 ▪ EN PROFUNDIDAD: INTEGRINAS

La adhesión de las células a otras células o a las matrices extracelulares representa un componente básico de los fenómenos de migración y reconocimiento celular, y subyace a numerosos procesos biológicos, como la embriogenia, la reparación de los tejidos y las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Por tanto, a nadie puede sorprenderle que hayan surgido muchos genes diferentes dedicados a codificar proteínas con unas funciones adhesivas específicas. La superfamilia de las integrinas consta de unas 30 proteínas homólogas desde el punto de vista estructural, que favorecen las interacciones de las células entre sí o con la matriz (véase tabla). El nombre de esta familia proteínica deriva de la idea de que coordinan (es decir, «integran») aquellas señales generadas por su unión a los ligandos extracelulares con motilidad dependiente del citoesqueleto, cambio de forma y respuestas fagocíticas.

Todas las integrinas son proteínas celulares heterodiméricas de superficie compuestas por dos cadenas polipeptídicas α y β unidas por un enlace no covalente. La cadena α varía de tamaño desde 120 hasta 200 kD, y la β lo hace entre 90 y 110 kD. El extremo amínico de cada cadena forma una cabeza globular que contribuye a la fijación establecida entre las cadenas y a la unión del ligando. Estas cabezas globulares contienen dominios de unión a cationes divalentes, que resultan fundamentales para el funcionamiento del receptor de integrinas. Desde ellas se extienden unos tallos hasta la membrana plasmática, seguidos por unos segmentos transmembranosos y unas colas citoplásmicas, cuya longitud no suele llegar a 50 aminoácidos. Los dominios extracelulares de las dos cadenas se unen a diversos ligandos, como las glucoproteínas de la matriz extracelular, los componentes activados del complemento y las proteínas situadas sobre la superficie de otras células. Varias integrinas se ligan a secuencias de Arg-Gly-Asp (RGD) en las moléculas de fibronectina y vitronectina. Los dominios citoplásmicos de las integrinas interaccionan con los componentes del citoesqueleto (como vinculina, talina, actina, α-actinina y tropomiosina).

Las integrinas se clasifican en varias subfamilias según las cadenas β en los heterodímeros; los principales miembros de estas subfamilias quedan recogidos en la tabla.

Las integrinas que contienen β_1 también reciben el nombre de moléculas VLA, siglas que quieren decir «antígenos muy tardíos», porque se demostró que tanto $\alpha_1\beta_1$ como $\alpha_2\beta_1$ se expresan en los linfocitos T de 2 a 4 semanas después de su estimulación repetida *in vitro*. En realidad, otras integrinas VLA, como VLA-4, manifiestan una expresión constitutiva en algunos linfocitos T y se inducen con rapidez en otros. Las integrinas β_1 también se denominan CD49a-fCD29, donde CD49a-f alude a las diferentes cadenas α (α_1 a α_6) y CD29 a la subunidad común β_1. La mayoría de las integrinas β_1 tiene una expresión generalizada sobre los leucocitos y las células no hematopoyéticas, e interviene en la fijación de las células a los ligandos de la matriz extracelular, como fibronectina (VLA-4 y VLA-5) y laminina (VLA-6). La VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$ o CD49dCD29) no se expresa más que en los leucocitos y puede intervenir en la fijación de estas células al endotelio mediante su interacción con la VCAM-1. Es una de las principales proteínas de superficie encargadas del alojamiento de los linfocitos y otros leucocitos al endotelio en los focos periféricos de inflamación.

Las integrinas β_2, también llamadas familia LFA-1, se identificaron mediante anticuerpos monoclonales que obstaculizaban las funciones de los linfocitos dependientes de la adhesión, como la destrucción de las células elegidas por parte de los LTC. El LFA-1 interpreta un papel importante en la adhesión de los linfocitos a otras células, como las CPA y el endotelio vascular. Esta familia también recibe el nombre de CD11a-cCD18; el CD11 indica las diversas cadenas α y el CD18 la subunidad β_2 común. El propio LFA-1 también se califica como CD11aCD18. Otros miembros de la familia son el CD11bCD18 (Mac-1 o CR3) y el CD11cCD18 (p150,95 o CR4), que tienen la misma subunidad β que LFA-1. CD11bCD18 y CD11cCD18 toman parte en la fijación de los leucocitos a las células endoteliales y en la diapédesis. Un ligando del LFA-1 (CD11bCD18) es ICAM-1 (CD54), una glucoproteína de membrana expresada en toda una diversidad de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, como los linfocitos B y T, las células dendríticas, los macrófagos, los fibroblastos, los queratinocitos y las células endoteliales. Otros dos ligandos del LFA-1 son ICAM-2, que se expresa en las células endoteliales, e ICAM-3, que lo hace en los linfocitos. ICAM-1, 2 y 3 son miembros pertenecientes a la superfamilia de las Ig. CD11bCD18 también funciona como un receptor del fibrinógeno y del complemento situado sobre las células fagocíticas, que une las partículas opsonizadas por un producto de activación del complemento llamado fragmento C3b inactivado (C3bi) (capítulo 14). En unas cuantas familias se ha identificado una deficiencia hereditaria de las proteínas LFA-1, Mac-1 y p150,95 de carácter autosómico recesivo, llamada deficiencia de la adhesión del leucocito de tipo 1 (DAL-1), que se manifiesta por infecciones bacterianas y fúngicas recidivantes, la ausencia de cualquier acumulación de leucocitos polimorfonucleares en los focos de infección y defectos profundos en aquellas funciones linfocíticas dependientes de la adhesión. La enfermedad es el resultado de mutaciones en el gen CD18, que codifica la cadena β correspondiente a las moléculas de la subfamilia LFA-1.

Un rasgo importante de las integrinas es su capacidad para responder a las señales intracelulares mediante un rápido ascenso de su avidez por los ligandos. Esto se denomina «activación», y sucede en reacción a las señales generadas por la unión de las quimiocinas a sus receptores, y en el caso de los linfocitos a partir de las señales intracelulares originadas cuando es el antígeno el que se une a los receptores. El proceso de cambio que experimentan las funciones de unión del dominio extracelular de las integrinas ante la emisión de una señal intracelular se denomina «transmisión de señales de dentro a fuera». Las señales de dentro a fuera provocadas por el receptor de quimiocinas o por el de los antígenos entrañan varias vías diferentes reguladas por la trifosfatasa de guanosina, que finalmente acaban por conducir a la asociación de las moléculas pertenecientes a la familia RAP y las proteínas de interacción con el citoesqueleto a las colas citoplásmicas de las integrinas proteínicas. Las modificaciones resultantes en la avidez surgen como consecuencia de la agregación de las integrinas producida en la membrana leucocítica, lo que aumenta la valencia efectiva en la unión del ligando y facilita unas variaciones en la configuración de los dominios extracelulares que potencian la afinidad de unión. En el estado de afinidad baja, los tallos de los dominios extracelulares de cada subunidad de integrina parecen inclinarse y las cabezas globulares de unión al ligando quedan cerca de la membrana. Como respuesta a las alteraciones ocurridas en la cola citoplásmica, los tallos se extienden en forma de navaja automática, lo que aleja las cabezas globulares de la membrana hasta que ocupan una posición donde su interacción con los ligandos es más eficaz.

Al producirse la unión del ligando, las integrinas también emiten señales estimuladoras hacia las células en las que se expresan. El mecanismo de transmisión de señales supone la fosforilación de la tirosina en diferentes sustratos, el recambio de lípidos con inositol, una elevación del calcio citoplásmico y una activación de las proteínas de unión al trifosfato de guanosina y de la cascada de la proteína cinasa activada

(Continúa)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 2-3 ▪ EN PROFUNDIDAD: INTEGRINAS *(cont.)*

Subunidades		**Nombre**	**Ligandos principales**	**Funciones**
β_1	α_1	VLA-1 (CD49aCD29)	Colágenos	Adhesión entre las células y la matriz
	α_2	VLA-2 (CD49bCD29)	Colágenos	Adhesión entre las células y la matriz
	α_3	VLA-3 (CD49cCD29)	Laminina	Adhesión entre las células y la matriz
	α_4	VLA-4 (CD49dCD29)	VCAM-1, MadCAM-1	Adhesión entre las células y la matriz; alojamiento; ¿coestimulación de los linfocitos T?
	α_5	VLA-5 (CD49eCD29)	Fibronectina	Adhesión entre las células y la matriz
	α_6	VLA-6 (CD49fCD29)	Laminina	Adhesión entre las células y la matriz
	α_7	CD49gCD29	Laminina	Adhesión entre las células y la matriz
	α_8	CD51CD29	Fibronectina	Adhesión entre las células y la matriz
	α_V	CD51CD29	Fibronectina	Adhesión entre las células y la matriz
β_2	α_L	CD11aCD18 (LFA-1)	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3	Adhesión de los leucocitos al endotelio; adhesión entre los linfocitos T y las CPA; ¿coestimulación de los linfocitos T?
	α_M	CD11bCD18 (Mac-1, CR3)	C3bi, fibronectina, factor X, ICAM-1	Adhesión de los leucocitos y fagocitosis; adhesión entre las células y la matriz
	α_X	CD11cCD18 (p150,95; CR4)	C3bi, fibronectina	Adhesión de los leucocitos y fagocitosis; adhesión entre las células y la matriz
	α_d	CD11dCD18	VCAM-1, ICAM-3	Adhesión de los leucocitos al endotelio
β_3	α_{IIb}	GPIIb/IIIa (CD41CD61)	Fibrinógeno, factor de von Willebrand, trombospondina	Adhesión de las plaquetas y agregación
	α_V	Receptor de vitronectina (CD51CD61)	Fibronectina, vitronectina, factor de von Willebrand, trombospondina	Adhesión entre las células y la matriz
β_4	α_6	CD49fCD104	Laminina	Adhesión entre las células y la matriz
β_5	α_V		Vitronectina	Adhesión entre las células y la matriz
β_6	α_V		Fibronectina	Adhesión entre las células y la matriz
β_7	α_4	LPAM-1	VCAM-1, MadCAM-1	Emigración de los linfocitos a los tejidos linfáticos de la mucosa
	α_E	HML-1	Cadherina E	Retención de los linfocitos T intraepiteliales

Abreviaturas: CPA, célula presentadora de antígenos; C3bi, C3b inactivado; ICAM, molécula de adhesión intercelular; LFA, antígeno asociado al funcionamiento leucocítico; MadCAM-1, molécula de adhesión celular de tipo adresina de la mucosa 1; VCAM-1, molécula de adhesión celular vascular 1. Adaptado a partir de Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. Cell 69:11-25. © Cell Press.

por mitógenos (MAP). Las consecuencias funcionales debidas a estas señales transmitidas a través de las integrinas varían de un tipo celular a otro. En las células epiteliales, las integrinas cooperan con los receptores de los factores de crecimiento para enviar señales de mitosis dependientes del anclaje. En los fagocitos, sus señales están ligadas a una reorganización del citoesqueleto necesaria para la motilidad y la fagocitosis, la generación de especies reactivas del oxígeno, la expresión de genes inflamatorios y la apoptosis. En los linfocitos T, la unión de la ICAM-1 a las integrinas β_2 puede aportar unas señales coestimuladoras que favorezcan la expresión de los genes correspondientes a las citocinas, aunque esta actividad probablemente sea menos importante que la misión de las integrinas en la adhesión intercelular.

3. ***Adhesión de los leucocitos al endotelio debido a la integrina estable.*** Paralelamente a la activación de las integrinas y a su conversión en el estado de afinidad alta, las citocinas (TNF e IL-1) también favorecen la expresión endotelial de sus ligandos, en especial la molécula de adhesión a las células vasculares 1 (VCAM-1, ligando para la integrina VLA-4) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, ligando para las integrinas LFA-1 y Mac-1) (véase cuadro 2-3). El resultado neto de estos cambios consiste en una unión firme de los leucocitos al endotelio, la reorganización de su citoesqueleto y su expansión sobre la superficie endotelial.
4. *Transmigración de los leucocitos a través del endotelio.* A continuación, las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adheridos y estimulan la migración celular a través de los espacios interendoteliales según el gradiente de concentración químico (es decir, hacia el foco de infección). Hay otras proteínas expresadas sobre los leucocitos y las células endoteliales, en especial CD31, que cumplen una función en esta migración a través del endotelio. Se supone que los leucocitos producen unas enzimas que les permiten atravesar la pared vascular, y con el tiempo acaban acumulándose en los tejidos extravasculares alrededor de los microorganismos infecciosos.

La acumulación de los leucocitos en los tejidos representa un componente principal *de la **inflamación.** Es algo* propio que suscitan los microbios, pero también puede observarse como respuesta a toda una gama de estímulos no infecciosos. Este proceso de migración leucocítica está dotado de una cierta especificidad, basada en la expresión de distintas combinaciones de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas sobre los neutrófilos o sobre los monocitos. Por ejemplo, la migración de los neutrófilos depende sobre todo de las interacciones entre LFA-1 e ICAM-1, combinadas con la unión de los receptores de quimiocinas CXCR1 y CXCR2 a las quimiocinas CXCL8, mientras que los monocitos recurren básicamente a las interacciones entre VLA-4 y VCAM-1, aparte de la unión de la quimiocina CCL2 al receptor de quimiocinas CCR2. Las variaciones temporales en los patrones de expresión de las moléculas de adhesión y las quimiocinas a nivel de los focos infecciosos culminan de forma específica en una atracción inicial de los neutrófilos (en un plazo entre horas y días), seguida más tarde de la atracción de los monocitos (entre días y semanas después). Tal como veremos en el capítulo 3, todavía hay otras combinaciones de moléculas de adhesión y quimiocinas que regulan la migración de los linfocitos hacia los tejidos linfáticos y no linfáticos.

Fagocitosis de los microbios

Los neutrófilos y los macrófagos ingieren los microbios fijados a ellos en unas vesículas mediante el proceso de la fagocitosis (figura 2-8). La fagocitosis es un proceso activo dependiente de energía que permite envolver partículas grandes (con un *diámetro superior a 0,5 µm). En las vesículas así formadas tiene* lugar la eliminación de los microbios y, de este modo, quedan aislados del resto de la célula aquellos mecanismos de destrucción que podrían dañar al fagocito en potencia.

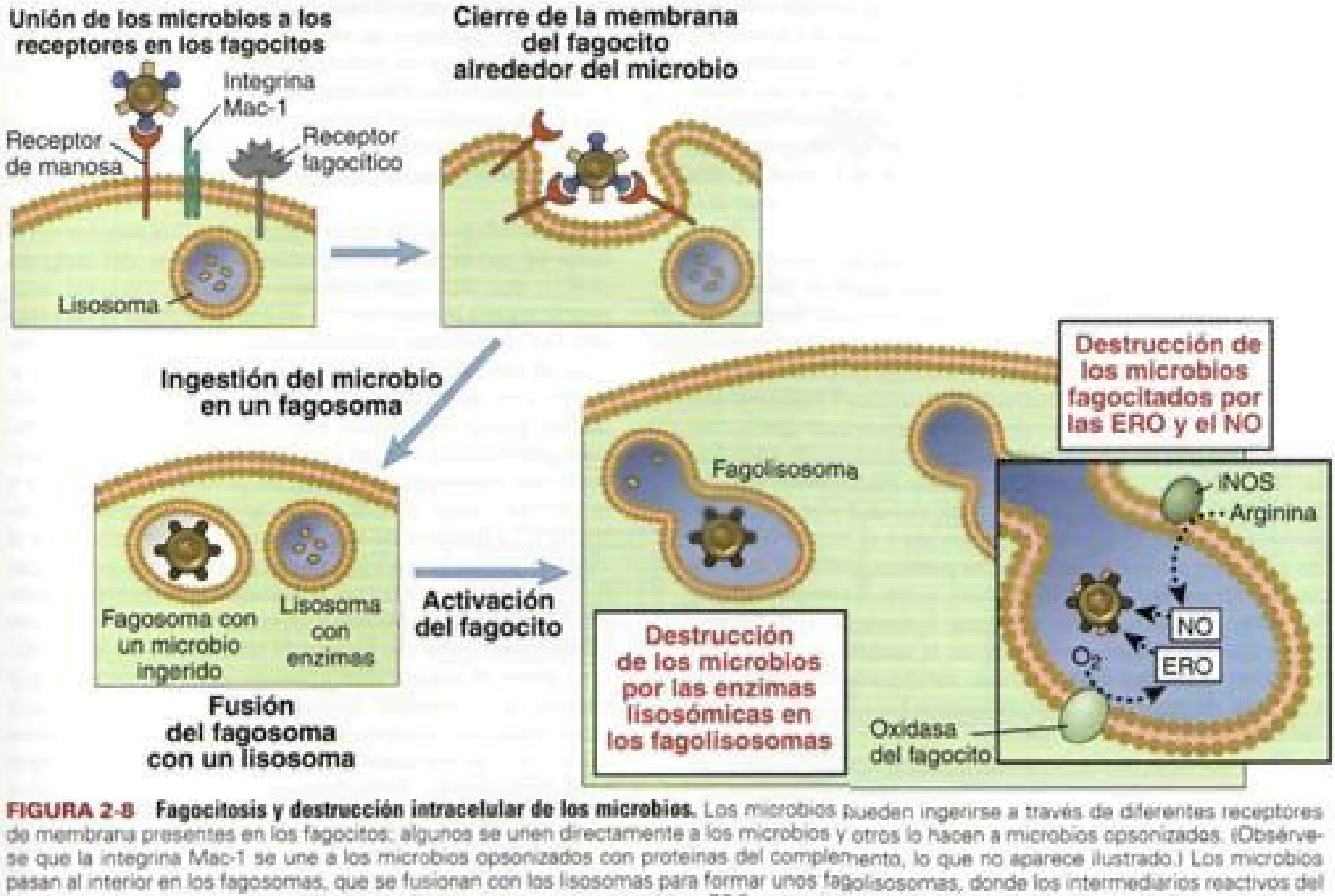

Unión de los microbios a los receptores en los fagocitos
Integrina Mac-1
Receptor de manosa
Receptor fagocítico
Lisosoma
Cierre de la membrana del fagocito alrededor del microbio
Ingestión del microbio en un fagosoma
Fagosoma con un microbio ingerido
Lisosoma con enzimas
Fusión del fagosoma con un lisosoma
Activación del fagocito
Fagolisosoma
Destrucción de los microbios por las enzimas lisosómicas en los fagolisosomas
Destrucción de los microbios fagocitados por las ERO y el NO
iNOS
Arginina
NO
ERO
O2
Oxidasa del fagocito

FIGURA 2-8 Fagocitosis y destrucción intracelular de los microbios. Los microbios pueden ingerirse a través de diferentes receptores de membrana presentes en los fagocitos: algunos se unen directamente a los microbios y otros lo hacen a microbios opsonizados. (Obsérvese que la integrina Mac-1 se une a los microbios opsonizados con proteínas del complemento, lo que no aparece ilustrado.) Los microbios pasan al interior en los fagosomas, que se fusionan con los lisosomas para formar unos fagolisosomas, donde los intermediarios reactivos del oxígeno y el nitrógeno y las enzimas proteolíticas destruyen los microbios. ERO: especies reactivas del oxígeno; NO: óxido nítrico.

El primer paso en la fagocitosis es el reconocimiento del microbio por parte del fagocito. Los neutrófilos y los macrófagos se encuentran constantemente expuestos a las células normales, sin prestarles ninguna atención, pero sí que ingieren de forma específica distintos microbios y partículas. Esta propiedad se debe al hecho de que ambos tipos celulares expresan receptores que reconocen los microbios específicamente, y dichos receptores están ligados a los mecanismos de la fagocitosis desde un punto de vista funcional. En algunos casos se trata de receptores para el reconocimiento de patrones, como las lectinas de tipo C y los receptores fagocíticos, según señalamos antes. Los receptores para el reconocimiento de patrones tan sólo pueden contribuir a la fagocitosis de los microorganismos que expresen esos patrones moleculares especiales, como la manosa. Otro grupo de receptores que poseen los fagocitos reconoce determinadas proteínas del huésped que recubren a los microbios. Dichas proteínas se denominan **opsoninas** y abarcan anticuerpos, proteínas del complemento y lectinas. El proceso por el que un microbio queda revestido a fin de marcarlo para su fagocitosis recibe el nombre de **opsonización.**

Los fagocitos tienen receptores de afinidad alta que se unen sobre todo a las moléculas de los anticuerpos, a las proteínas del complemento y a las lectinas; estos receptores resultan decisivos para la fagocitosis de muchos microbios diferentes. Uno de los sistemas más eficientes para la opsonización de los microbios consiste en su recubrimiento por anticuerpos. Las moléculas del anticuerpo tienen lugares de unión al antígeno en un extremo, y en el otro, llamado región Fc, el anticuerpo interacciona con las células efectoras y con las moléculas del sistema inmunitario innato. Existen varios tipos de anticuerpos, que explicaremos con detalle en los capítulos 4 y 14. Los fagocitos expresan unos receptores de afinidad alta para el Fc, llamados FcγRI, dirigidos a un tipo de anticuerpo denominado IgG (véase capítulo 14). Por tanto, si al responder a una infección una persona elabora anticuerpos IgG contra los antígenos microbianos, estas moléculas se unen a los antígenos, los extremos del Fc correspondientes a los anticuerpos ligados pueden interaccionar con el FcγRI de los fagocitos, y el resultado final de todo este proceso es la fagocitosis eficiente de los microbios. Como son muchos los anticuerpos diferentes que pueden producirse para unirse a otros muchos productos microbianos diferentes, la opsonización mediada por los anticuerpos contribuye a la fagocitosis de un repertorio de microbios más amplio que los receptores para el reconocimiento de patrones. Aunque los anticuerpos IgG resultan fundamentales para la fagocitosis eficiente de numerosos microorganismos, en realidad son un producto del sistema inmunitario adaptativo (linfocitos B) que moviliza a las células efectoras del sistema inmunitario innato (fagocitos) para ejecutar sus funciones protectoras. Hay diversos receptores para el reconocimiento de patrones y moléculas efectoras pertenecientes al sistema inmunitario innato que son solubles, como el complemento y las lectinas, que también son unas opsoninas importantes. Estas opsoninas están presentes en la sangre, se unen a los microbios y los fagocitos expresan receptores para ellas. Más adelante, en este capítulo explicaremos los efectores solubles del sistema inmunitario innato.

Después de la unión de un microbio o una partícula a los receptores en un fagocito, la membrana plasmática comienza a redistribuirse en la región de estos receptores y alrededor del microbio se extiende una prolongación en forma de copa. Cuando la membrana de la copa que sobresale supera el diámetro de la partícula, su parte superior se cierra, o se «repliega», y atrapa su contenido para formar una vesícula intracelular «interna-externa» (véase figura 2-8). Esta vesícula, llamada fagosoma, contiene la partícula ajena ingerida y se suelta de la membrana plasmática. Los receptores de la superficie celular también emiten señales activadoras que estimulan las actividades microbicidas de los fagocitos. Así, tiene lugar la destrucción de los microbios fagocitados, tal como se describe a continuación; al mismo tiempo, se generan péptidos a partir de las proteínas microbianas, que se presentan a linfocitos T para poner en marcha las respuestas inmunitarias adaptativas (véase capítulo 6).

Destrucción de los microbios fagocitados

Los neutrófilos y los macrófagos activados destruyen los microbios fagocitados mediante la acción de las moléculas microbicidas en los fagosomas (véase figura 2-8). Diversos receptores preparados para reconocer microbios, como los RTT, los que están acoplados a las proteínas G, los dirigidos al Fc de los anticuerpos y al C3 del complemento y los correspondientes a las citocinas, sobre todo el IFN-γ, funcionan de forma conjunta en la activación de los fagocitos para destruir los microbios ingeridos. La fusión de las vacuolas fagocíticas (fagosomas) a los lisosomas propicia la formación de fagolisosomas, donde se encuentran concentrados la mayoría de los mecanismos microbicidas, que se describen a continuación.

- Los neutrófilos y los macrófagos activados producen varias **enzimas** proteolíticas que aparecen contenidas en los fagolisosomas y sirven para destruir los microbios. En los neutrófilos, una de las más importantes es la elastasa, una serina proteasa de espectro amplio cuya intervención se sabe que es necesaria para acabar con muchos tipos de bacterias. Otra enzima importante es la catepsina G. Los estudios de inactivación realizados sobre genes de ratón han confirmado que estas enzimas constituyen un requisito esencial para que los fagocitos maten a las bacterias.
- Los macrófagos y los neutrófilos activados convierten el oxígeno molecular en **especies reactivas del oxígeno** (ERO), que son unos oxidantes con un carácter muy reactivo para la destrucción de los microbios (y de otras células). El sistema primordial que conduce a la generación de los radicales libres es el de la oxidasa fagocítica. Se trata de una enzima formada por múltiples subunidades, que se ensamblan especialmente en la membrana fagolisosómica de los fagocitos activados. Son numerosos los estímulos que inducen la oxidasa fagocítica y la activan, como el IFN-γ y las señales procedentes de los RTT. La función de esta enzima consiste en reducir el oxígeno molecular a ERO, como por ejemplo los radicales superóxido, y la forma reducida del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) es la que actúa como cofactor. La acción enzimática de la dismutasa sobre el superóxido produce agua oxigenada, que recurre a la enzima mieloperoxidasa para convertir unos iones normalmente arreactivos como los haluros en los ácidos hipohalosos reactivos, de carácter tóxico para las bacterias. El proceso por el que se producen las ERO se denomina estallido respiratorio. Aunque habitualmente esta generación de las ERO tóxicas se percibe como la función principal de la oxidasa fagocítica, otra misión de la enzima consiste en crear las condiciones

necesarias para la correcta actividad de las enzimas proteolíticas ya explicadas dentro de las vacuolas fagocíticas. La oxidasa actúa como una bomba de electrones que origina un gradiente electroquímico a través de la membrana de la vacuola, compensado por la entrada de los iones. El resultado de todos estos fenómenos es un aumento del pH y de la osmolaridad en el interior de la vacuola, circunstancia necesaria para mantener la actividad de la elastasa y la catepsina G. Un trastorno llamado **enfermedad granulomatosa crónica** está ocasionado por una deficiencia hereditaria que afecta a uno de los componentes de la oxidasa fagocítica; su fallo pone en peligro la capacidad de los neutrófilos para destruir determinadas especies de bacterias grampositivas (véase capítulo 20).

- Además de las ERO, los macrófagos producen intermediarios reactivos del nitrógeno, en especial **óxido nítrico (NO)**, por la acción de una enzima llamada sintasa inducible del óxido nítrico (NOSi). La NOSi es una enzima citosólica que falta de los macrófagos en reposo, pero puede inducirse como respuesta a los productos microbianos que activan los RTT, sobre todo en conjunción con el IFN-γ. Su acción cataliza la transformación de la arginina en citrulina, con la liberación del gas óxido nítrico, de libre difusión. En el interior de los fagolisosomas, el óxido nítrico puede combinarse con el agua oxigenada o con el superóxido, generado por la oxidasa fagocítica, y producir unos radicales de peroxinitrito que son muy reactivos, capaces de destruir los microbios. La función cooperadora y redundante de las ERO y el óxido nítrico queda de manifiesto al observarse que los ratones sometidos a la inactivación de sus genes y que carecen por ello de NOSi y de oxidasa fagocítica son más vulnerables a las infecciones bacterianas que si sólo falta una de ellas.

Cuando los neutrófilos y los macrófagos están muy activados, pueden dañar los tejidos normales del huésped ***debido a la liberación de enzimas lisosómicas, ERO y NO.*** Los productos microbicidas de estas células no distinguen entre los tejidos propios y los microbios. Por consiguiente, si penetran en el medio extracelular, son capaces de provocar una lesión tisular.

Otras funciones de los macrófagos activados

Aparte de destruir los microbios fagocitados, los macrófagos cumplen otras muchas funciones de defensa contra las infecciones (figura 2-9), en gran parte mediadas por citocinas que se describirán con mayor detalle en el capítulo 12, como las de la inmunidad innata. Ya hemos señalado el cometido del TNF, la IL-1 y las quimiocinas en la inducción de las reacciones inflamatorias contra los microbios. Aparte de estas citocinas, los macrófagos producen IL-12, que estimula a los linfocitos NK y a los linfocitos T para la elaboración de IFN-γ. Las concentraciones elevadas de LPS provocan una enfermedad sistémica caracterizada por coagulación diseminada, colapso vascular y alteraciones metabólicas, efectos patológicos derivados de las grandes cantidades de citocinas segregadas a partir de los macrófagos activados por los LPS (véase cuadro 15-1 en el capítulo 15). Los macrófagos activados también producen factores de crecimiento que actúan sobre los fibroblastos y las células endoteliales participantes en

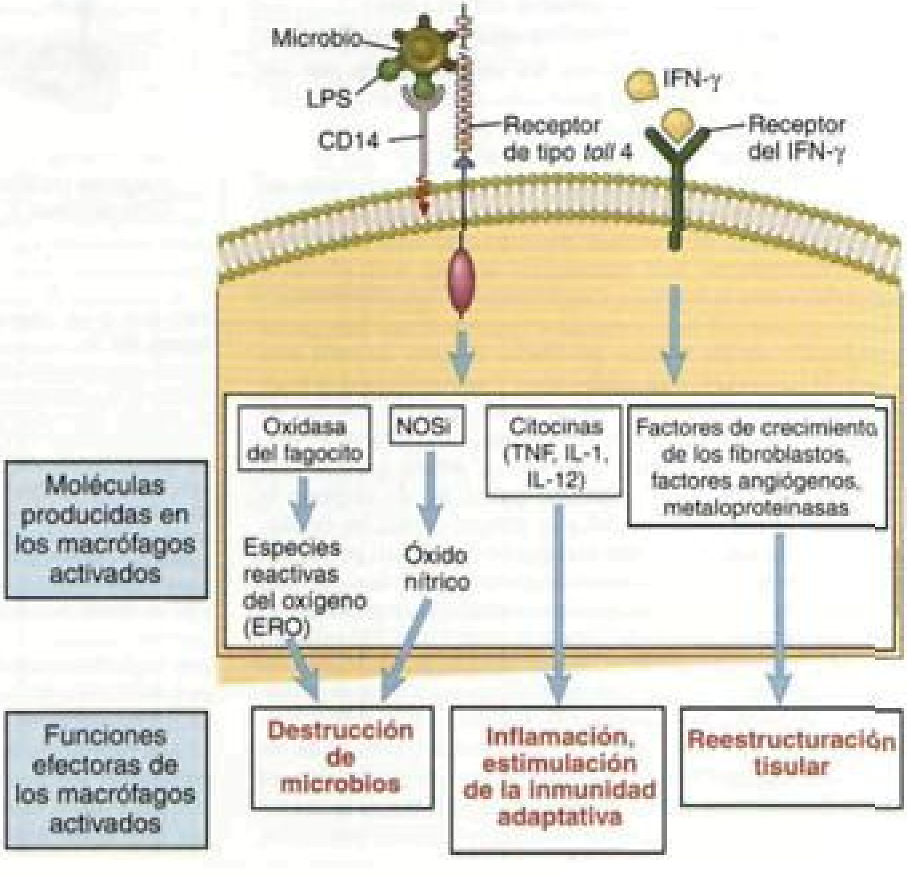

Microbio
LPS
CD14
Receptor de tipo *toll* 4
IFN-γ
Receptor del IFN-γ
Moléculas producidas en los macrófagos activados
Oxidasa del fagocito
NOSi
Citocinas (TNF, IL-1, IL-12)
Factores de crecimiento de los fibroblastos, factores angiógenos, metaloproteinasas
Especies reactivas del oxígeno (ERO)
Óxido nítrico
Funciones efectoras de los macrófagos activados
Destrucción de microbios
Inflamación, estimulación de la inmunidad adaptativa
Reestructuración tisular

FIGURA 2-9 Funciones efectoras de los macrófagos. Los macrófagos se activan debido a los productos microbianos, como los LPS, y por el IFN-γ derivado de los linfocitos NK (descritos más adelante en este capítulo). Este proceso da lugar a la activación de factores de transcripción, a la transcripción de diversos genes y a la síntesis de proteínas que toman parte en las funciones de estas células. En la inmunidad celular adaptativa, los macrófagos se activan por los estímulos a cargo de los linfocitos T (ligando del CD40 e IFN-γ) y responden básicamente de la misma forma (véase capítulo 13, figura 13-9).

la reestructuración de los tejidos después de sufrir una infección y una lesión. En el capítulo 13 se describe el cometido de los macrófagos en la inmunidad celular.

Linfocitos citolíticos naturales (NK)

Las células NK son una estirpe celular relacionada con los linfocitos, que reconoce las células infectadas o agredidas y responde mediante su destrucción directa y la secreción de citocinas inflamatorias. Los linfocitos NK constituyen entre el 5% y el 20% de las células mononucleares presentes en la sangre y en el bazo, y no son frecuentes en los demás órganos linfáticos. El término *citolítico natural* procede del hecho observado siguiente: su extracción de la sangre o del *bazo lleva a la destrucción de las diversas células elegidas* sin necesidad de recibir una nueva activación. (En cambio, los linfocitos T $CD8^+$ han de activarse antes de diferenciarse en linfocitos T citotóxicos [LTC] provistos de la capacidad de destruir a sus blancos.) Además de la eliminación directa de las células infectadas, los linfocitos NK suponen una fuente fundamental de IFN-γ, que activa los macrófagos para suprimir los microbios ingeridos. Sus precursores están en la médula ósea, y tienen el aspecto de unos linfocitos grandes con numerosos gránulos citoplásmicos, razón de que a veces reciban el nombre de linfocitos granulares grandes. A tenor de su fenotipo de superficie y su estirpe, los linfocitos NK no son ni linfocitos T ni B, ni tampoco expresan receptores del antígeno de distribución clonal sometidos a un reordenamiento somático, como las inmunoglobulinas o los receptores de los linfocitos T. Más adelante se explican las células sobre las que actúan mediante unos receptores codificados por el ADN de la línea germinal.

Reconocimiento de las células infectadas y agredidas por los linfocitos citolíticos naturales

La activación de los linfocitos NK está regulada por un equilibrio entre las señales generadas a partir de los receptores activadores y de los inhibidores (figura 2-10). Existen varias familias de receptores, que se describen con detalle en el cuadro 2-4. La mayoría está formada por complejos de subunidades de unión al ligando, encargados de reconocer moléculas sobre la superficie de otras células, y subunidades señalizadoras, que transmiten señales activadoras o inhibidoras hacia la célula. Cuando un linfocito NK interacciona con otra célula, el desenlace viene determinado por la integración de las señales generadas a partir de toda una colección de receptores inhibidores y activadores que pueden expresarse en la célula NK al mismo tiempo y entrar en contacto simultáneamente con los ligandos de la otra célula. En general, las señales activadoras deben quedar bloqueadas por señales inhibidoras con el fin de impedir la estimulación del linfocito NK y su ataque contra las células normales. Muchos de estos receptores que están presentes en los linfocitos NK reconocen las moléculas de la clase I del CPH u otras proteínas homólogas a ellas desde el punto de vista estructural. Las moléculas de la clase I del CPH exhiben péptidos sobre la superficie celular para su reconocimiento por los linfocitos T $CD8^+$ que derivan de proteínas citoplásmicas, entre ellas las microbianas. En los capítulos 5 y 6 describiremos con mayor detalle la estructura y la función de las moléculas del CPH en relación con el reconocimiento del antígeno llevado a cabo por los linfocitos T. Por el momento, lo importante es entender que los receptores utilizados por los linfocitos NK para reconocer las moléculas de la clase I del CPH o las semejantes a ellas son de unos tipos básicamente diferentes a los que existen en los linfocitos T.

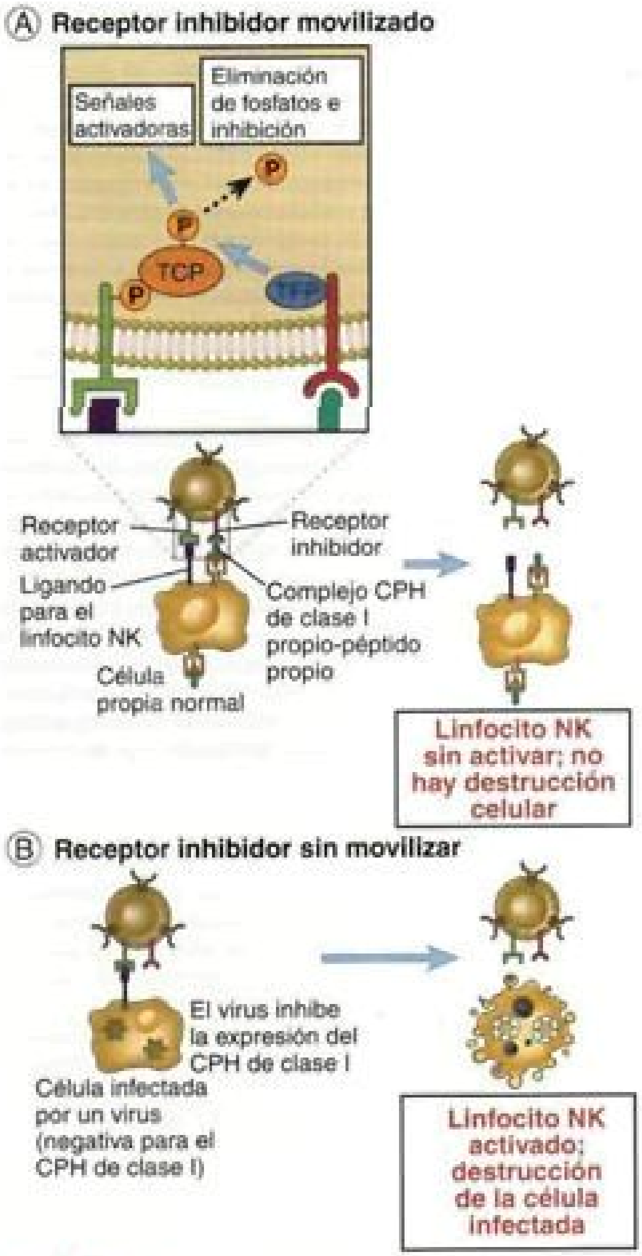

Ⓐ Receptor inhibidor movilizado
Señales activadoras
Eliminación de fosfatos e inhibición
P
P
TCP
P
Receptor activador
Ligando para el linfocito NK
Célula propia normal
Receptor inhibidor
Complejo CPH de clase I propio-péptido propio
Linfocito NK sin activar; no hay destrucción celular
Ⓑ Receptor inhibidor sin movilizar
El virus inhibe la expresión del CPH de clase I
Célula infectada por un virus (negativa para el CPH de clase I)
Linfocito NK activado; destrucción de la célula infectada

FIGURA 2-10 Receptores activadores e inhibidores de los linfocitos NK. A. Los receptores activadores de los linfocitos NK reconocen sus ligandos sobre las células elegidas y estimulan la tirosina cinasa (PTK), cuya actividad queda inhibida por los receptores inhibidores que reconocen las moléculas de la clase I del CPH y activan la tirosina fosfatasa (PTK). Los linfocitos NK no destruyen con eficiencia las células sanas que expresan el CPH de la clase I. **B.** Si una infección vírica u otra agresión inhibe la expresión del CPH de la clase I en *las células infectadas e induce la de otros ligandos activadores*, el receptor inhibidor del linfocito NK no se moviliza y el activador funciona sin encontrar ninguna oposición para desencadenar las respuestas de estas células, como la destrucción de las células elegidas y la secreción de citocinas.

Los receptores activadores existentes en los linfocitos NK reconocen un grupo heterogéneo de ligandos expresados por aquellas células que hayan sufrido cualquier agresión, las que estén infectadas por un virus u otros microbios

Cuadro 2-4 ■ EN PROFUNDIDAD: RECEPTORES INHIBIDORES Y ACTIVADORES DE LOS LINFOCITOS CITOLÍTICOS NATURALES

Los linfocitos NK reconocen las células afectadas por una infección o una transformación maligna y las destruyen, pero no suelen dañar a las células normales. Esta capacidad de distinguir entre las dianas peligrosas en potencia y los elementos sanos del propio individuo depende de la expresión de receptores tanto inhibidores como activadores. Los receptores inhibidores de los linfocitos NK reconocen las moléculas del CPH de la clase I, expresadas de forma constitutiva por la mayoría de las células sanas del organismo, pero que no suelen expresarse en las células infectadas por un virus o en las cancerosas. En cambio, los de carácter activador pueden reconocer estructuras presentes en las células susceptibles de ser un blanco para los linfocitos NK, así como en las normales, pero la influencia de las vías inhibidoras predomina cuando se reconocen las moléculas del CPH de la clase I. En algunos casos, si los ligandos de los receptores activadores se encuentran recién inducidos o aumentados tanto en las células infectadas como en las sometidas a un proceso de transformación, su mayor densidad permite a los receptores activadores vencer la acción de los inhibidores, lo que pone al linfocito NK en condiciones de destruir las células que expresen el CPH de la clase I. Algunos receptores activadores reconocen moléculas del tipo del CPH de la clase I expresadas únicamente por aquellas células que hayan sufrido una agresión o una transformación. Existen diversas familias de receptores en los linfocitos NK, y muchos de ellos se han desarrollado en un pasado no lejano, tal como queda de manifiesto por su ausencia en los roedores y su divergencia estructural entre los chimpancés y los hombres. La siguiente explicación gira en torno a las propiedades de los receptores inhibidores y activadores de los linfocitos NK en el hombre, acompañada por un mero comentario breve sobre los receptores NK murinos.

RECEPTORES INHIBIDORES. Los receptores inhibidores del NK caen dentro de tres familias principales (véase figura). Un rasgo común a todos sus miembros es la presencia en sus colas citoplásmicas de **motivos de inhibición del inmunorreceptor basados en la tirosina (ITIM)**. Las funciones transmisoras de señales cumplidas por los ITIM se exponen más adelante. La primera familia en descubrirse recibió el nombre de KIR (receptor del linfocito citolítico de tipo Ig) debido a que sus componentes contienen dos o tres dominios extracelulares del tipo Ig. Los KIR reconocen diferentes alelos de las moléculas del HLA-A, B y C. Los estudios estructurales y de unión indican que la secuencia de los péptidos ligados a las moléculas del CPH es importante para su reconocimiento por los KIR. La unión de la molécula de HLA de la clase I se caracteriza por una asociación y disociación muy rápida, que encajaría con la capacidad de los linfocitos NK para «examinar» a gran velocidad y en poco tiempo la expresión del CPH que presentan muchas células. Además, las señales inhibidoras generadas en un linfocito NK por el reconocimiento de una molécula del CPH a través de un KIR no duran mucho, y la misma célula NK puede pasar enseguida a destruir otro blanco celular que no exprese el CPH. Algunos miembros de la familia KIR tienen una cola citoplásmica corta sin ITIM, y funcionan como receptores activadores, tal como se expone con mayor detalle más adelante. Los ratones no expresan KIR, pero en cambio utilizan la familia Ly49 de las proteínas lectinas de tipo C, que poseen una especificidad similar al CPH de la clase I y ITIM en sus colas citoplásmicas.

Una segunda familia de receptores inhibidores consta de transcritos de tipo Ig (ILT) (también denominados LIR o CD85), que asimismo contienen dominios de tipo Ig. Uno de sus miembros, ILT-2, posee una amplia especificidad frente a muchos alelos del CPH de la clase I y posee cuatro ITIM en su cola citoplásmica. Curiosamente, los citomegalovirus codifican una molécula llamada UL18 que es homóloga al CPH de la clase I humano y puede unirse al ILT-2. Esto constituye un posible mecanismo de señuelo por el que el virus moviliza un receptor inhibidor y protege a su huésped celular de la destrucción a cargo del linfocito NK.

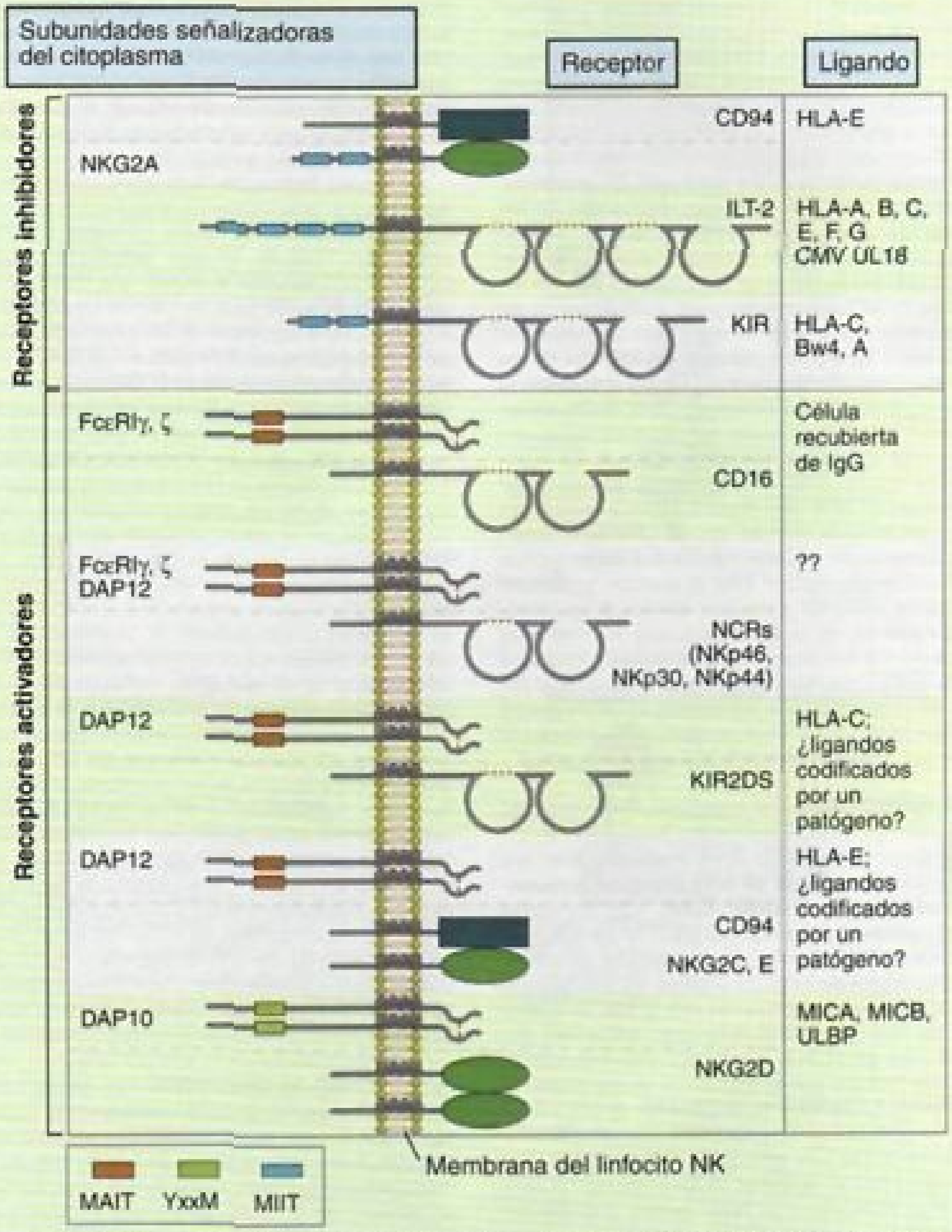
La tercera familia de receptores inhibidores del NK está integrada por heterodímeros compuestos de la lectina de tipo C NKG2A unida por un enlace covalente al CD94. El NKG2A posee dos ITIM en su cola citoplásmica. Los receptores CD94/NKG2A se unen al HLA-E, una molécula del CPH de la clase I que no es de carácter clásico. La expresión estable del HLA-E sobre la superficie de las células depende de la unión de los péptidos señal derivados del HLA-A, B, C o G. Por tanto, los receptores inhibidores CD94/NKG2A cumplen una función de vigilancia ante la falta de las moléculas HLA-E, el CPH clásico de la clase I y HLA-G. Al igual que en el caso de los receptores KIR, algunos receptores CD94/NKG2 no tienen motivos citoplásmicos ITIM y funcionan como receptores activadores de los NK, según comentamos más adelante.

Los ITIM presentes en las colas citoplásmicas de los receptores inhibidores resultan fundamentales para cumplir las funciones transmisoras de señales de estas moléculas. Se encargan de captar las enzimas fosfatasas que contrarrestan el efecto de las cinasas en las cascadas de transmisión de señales puestas en marcha por los receptores activadores. Los ITIM están compuestos de la secuencia Ile/Val/Leu/Ser-x-Tyr-x-x-Leu/Val, donde x designa cualquier aminoácido, y se encuentran presentes en varios receptores inhibidores diferentes del sistema inmunitario. Al unirse las moléculas del CPH de la clase I a las regiones extracelulares de los receptores inhibidores del NK, se fosforila el residuo tirosina de los ITIM en las colas citoplásmicas, y a continuación se reclutan fosfatasas, como las tirosina fosfatasas proteínicas SHP (tirosina fosfatasa proteínica que contiene SH2)-1 y SHP-2, o la fosfatasa de fosfolípidos SHIP (fosfatasa de inositol-polifosfato 5 que contiene SH2). Las SHP-1 y SHP-2 eliminan fosfatos de varias proteínas transmisoras de señales, mientras que la SHIP degrada el fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (FI-3,4,5-P3). El resultado final es una reducción de las señales a través de los receptores activadores, acoplados a cinasas que incorporan fosfatos a varios sustratos intracelulares.

RECEPTORES ACTIVADORES. Los receptores activadores de los linfocitos NK abarcan varios grupos de moléculas distintos por su estructura, y sólo se conocen algunos de los ligandos a los que se unen. El CD16, uno de los primeros receptores activadores identificados por los linfocitos NK, es un receptor de la Fc del IgG de baja afinidad que se asocia a las proteínas FcεRIγ y ζ, y es responsable de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos a través de los linfocitos NK. Un grupo de receptores activadores del NK en el hombre que ha sido descubierto más recientemente, llamados receptores de citotoxicidad naturales, engloba NKp46, NKp30 y NKp44, pertenecientes a la superfamilia de las Ig. El NKp46 y el NKp30 están asociados a las proteínas FcεRIγ y ζ, y el NKp44 lo está al DAP12. Aunque aún no se conocen sus ligandos, los estudios mediante bloqueo de anticuerpos indican su función dominante en la destrucción de diversas células tumorales de interés a través de los NK. La unión del ligando a los receptores activadores del linfocito NK da lugar a la producción de citocinas, potencia la migración hacia los focos de infección y la actividad destructora contra las células elegidas portadoras del ligando.

(Continúa)

Cuadro 2-4 ▪ EN PROFUNDIDAD: RECEPTORES INHIBIDORES Y ACTIVADORES DE LOS LINFOCITOS CITOLÍTICOS NATURALES *(cont.)*


Subunidades señalizadoras del citoplasma
Receptor
Ligando
Receptores inhibidores
NKG2A
CD94
HLA-E
ILT-2
HLA-A, B, C, E, F, G
CMV UL18
KIR
HLA-C, Bw4, A
Receptores activadores
FcεRIγ, ζ
Célula recubierta de IgG
CD16
FcεRIγ, ζ
DAP12
??
NCRs (NKp46, NKp30, NKp44)
DAP12
HLA-C; ¿ligandos codificados por un patógeno?
KIR2DS
DAP12
HLA-E; ¿ligandos codificados por un patógeno?
CD94
NKG2C, E
DAP10
MICA, MICB, ULBP
NKG2D
Membrana del linfocito NK
MAIT
YxxM
MIIT

Ejemplos de receptores inhibidores y activadores de los linfocitos NK y sus ligandos. CD16 y los receptores citotóxicos naturales (RCN) están asociados a homodímeros de la cadena ζ, homodímeros del FcRγ o heterodímeros ζ-FcRγ. Existen múltiples KIR diferentes, con diversas especificidades por ligandos.

Un rasgo común a los receptores activadores del linfocito NK es la presencia de subunidades (p. ej., las proteínas FcεRIγ, ζ y DAP2) con un enlace no covalente, cuyas colas citoplásmicas captan las cinasas que participan en la transmisión de señales. El CD16 y algunos otros receptores activadores se encuentran asociados a subunidades que contienen **motivos de activación del inmunorreceptor basados en la tirosina (ITAM)** en sus colas citoplásmicas. Los ITAM están compuestos por una secuencia conservada de aminoácidos, que comprende dos elementos Tyr-x-x-Leu/Ile (donde x corresponde a cualquier aminoácido) separados por seis a ocho residuos aminoácidos. Al unirse el ligando a la porción extracelular de estos receptores, las cinasas de la familia Src citoplásmicas fosforilan los residuos de tirosina de los ITAM, y a continuación los ITAM fosforilados se unen a otras tirosina cinasas proteínicas, como Syk y ZAP-70, que actúan sobre otros sustratos nuevos

(Continúa)

en una cascada de transmisión de señales. Estos fenómenos de transmisión de señales son muy parecidos a los que suceden en los linfocitos T y B después del reconocimiento del antígeno, y los explicaremos con mayor detalle en los capítulos 8 y 9. El receptor NKG2D (que no tiene más que una vaga conexión con NKG2A o NKG2C) se asocia a una subunidad de señal denominada DAP10, que posee un motivo Tyr-x-x-Met en su dominio citoplásmico. Con la fosforilación, este motivo se une a la cinasa del fosfatidilinositol 3 (PI3K) y a Grb2, lo que pone en marcha una cascada de transmisión de señales diferente de la que corresponde a la fosforilación del ITAM.

Como ya se ha mencionado, algunos miembros de las familias de receptores específicos del CPH KIR y CD94/NKG2 no contienen ITIM, sino que están asociados a moléculas accesorias portadoras de ITAM (como DAP12) y emiten señales activadoras para los linfocitos NK. Entre ellos se cuentan KIR2DS, KIR3DS y CD94/NKG2C. Se sabe que algunos de estos receptores reconocen las moléculas normales del CPH de la clase I, y no está clara la razón de que en las células NK existan estos receptores peligrosos en potencia. Los receptores activadores se unen a las moléculas del CPH de la clase I con menor afinidad que los inhibidores con los que presenta alguna relación estructural, y es posible que en realidad se unan a unas moléculas relacionadas con el CPH asociadas específicamente a los trastornos patológicos.

El NKG2D, que se expresa en los linfocitos NK, así como en los linfocitos T, reconoce las moléculas MICA, MICB y ULBP en el hombre y RAE-1, MULT1 y H60 en el ratón. Todos estos ligandos del NKG2D poseen dominios homólogos a los dominios α y β del CPH de la clase I, pero no exhiben péptidos ni están asociados a la β_2-microglobulina. Tampoco presentan una expresión abundante en las células normales, pero aumentan ante una agresión o con la alteración del ADN, y suelen estar presentes en las células tumorales y en las infectadas por un virus. Por tanto, los linfocitos NK pueden utilizar estos receptores para eliminar del huésped las células agredidas (dañadas) y las tumorales.

La mayoría de los receptores activadores de los linfocitos NK también se expresa en determinados subconjuntos de los linfocitos T, como las γδ y las $CD8^+$. Sin embargo, la expresión de estos receptores en los linfocitos T sólo se induce tras su activación por un antígeno, mientras que en los linfocitos NK representa un rasgo constitutivo. Esto pone de relieve una distinción importante entre la inmunidad innata y la adaptativa: las células efectoras de la inmunidad innata, como los linfocitos NK, están absolutamente diferenciadas y listas para responder de inmediato a las infecciones, mientras que las pertenecientes a la inmunidad adaptativa se generan a partir de unos precursores indiferenciados sólo después de la exposición al antígeno.

intracelulares, o las que presenten una transformación maligna. Uno de los receptores activadores mejor estudiados es el NKG2D (véase cuadro 2-4), encargado de unirse a una familia proteínica del tipo del CPH de la clase I con una estructura afín, presente en aquellas células infectadas por un virus y en las tumorales. Los datos experimentales recopilados en el ratón han demostrado que los ligandos del NKG2 son importantes para controlar las infecciones víricas y el crecimiento de los tumores. Otro tipo de receptor activador existente en los linfocitos NK, el llamado CD16 (FcγRIIIa), va dirigido a las porciones Fc de los anticuerpos IgG1 e IgG3 y es de baja afinidad. A partir de su reconocimiento, los linfocitos NK destruyen las células elegidas que hayan quedado cubiertas por las moléculas del anticuerpo. Este proceso, denominado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, se describirá con mayor detalle en el capítulo 14 al abordar los mecanismos efectores de la inmunidad humoral. Las cascadas transmisoras de señales dependientes de cinasas se ponen en marcha cuando los receptores activadores de los linfocitos NK se unen a sus ligandos, lo que desencadena con gran rapidez la actividad citotóxica contra las células de interés portadoras de los ligandos, así como la producción de citocinas. Estas vías transmisoras de señales son semejantes a las que existen en los linfocitos T (véase capítulo 9).

Los receptores inhibidores existentes en los linfocitos NK se unen a las moléculas del CPH de la clase I, que normalmente aparecen expresadas por la mayoría de las células sanas sin infectar. La unión de estos receptores inhibidores a sus ligandos desencadena unas cascadas transmisoras de señales dependientes de la fosfatasa, que contrarrestan los efectos de las cinasas sobre las cascadas transmisoras de señales puestas en marcha por los receptores activadores. Debido a la especificidad de los receptores inhibidores por el CPH de la clase I de la propia persona, las células normales del huésped están protegidas frente a su destrucción a cargo de los linfocitos NK. Una infección, sobre todo ocasionada por ciertos virus, a menudo da lugar a un descenso en la expresión de estas moléculas del CPH de la clase I, por lo que desaparecen los ligandos destinados a los receptores inhibidores de los linfocitos NK. Como consecuencia de todo esto, dichas células quedan liberadas de su estado normal de inhibición. Al mismo tiempo, se expresan los ligandos para los receptores activadores y, por tanto, se destruyen las células infectadas. Esta especificidad insólita que presentan los receptores inhibidores de los linfocitos NK hacia el CPH normal de la clase I pone al sistema inmunitario innato en condiciones de atacar a aquellas células infectadas por un virus que pudieran resultar invisibles para los linfocitos T, cuyo reconocimiento pasa por la expresión del CPH como requisito inevitable. El grupo más amplio de receptores inhibidores de los NK corresponde a los receptores de las células citolíticas de tipo inmunoglobulina (KIR), pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas y que se unen a toda una diversidad de moléculas del CPH de la clase I que por lo demás sirven para presentar los antígenos peptídicos a los linfocitos T $CD8^+$ (véase cuadro 2-4). Otro receptor inhibidor de los NK segundo en importancia es el CD94/NKG2A, formado por un dímero de lectinas de tipo C que reconoce una molécula del CPH de la clase I llamada HLA-E. Curiosamente, el HLA-E exhibe péptidos derivados de otras moléculas del CPH de la clase I, por lo que, en esencia, el CD94/NKG2A es un receptor de vigilancia dirigido a diversas moléculas diferentes del CPH de la clase I. Una tercera familia de receptores inhibidores del NK, los denominados receptores leucocíticos de tipo Ig (LIR), también son otros miembros más de la superfamilia de las Ig que se unen a las moléculas del CPH de la clase I, aunque con menos afinidad que los KIR, y su expresión es mayor en los linfocitos B que en los NK.

La expansión de los linfocitos NK y sus actividades también resultan estimuladas por las citocinas, sobre todo por la IL-15 y la IL-12. La IL-15, producida por los macrófagos y por otros muchos tipos de células, es un factor de crecimiento para los linfocitos NK, y los ratones cuyos genes están inactivados y carecen de ella o de su receptor muestran una profunda reducción en la cantidad de estas células. La citocina IL-12 procedente de los macrófagos es un potente inductor

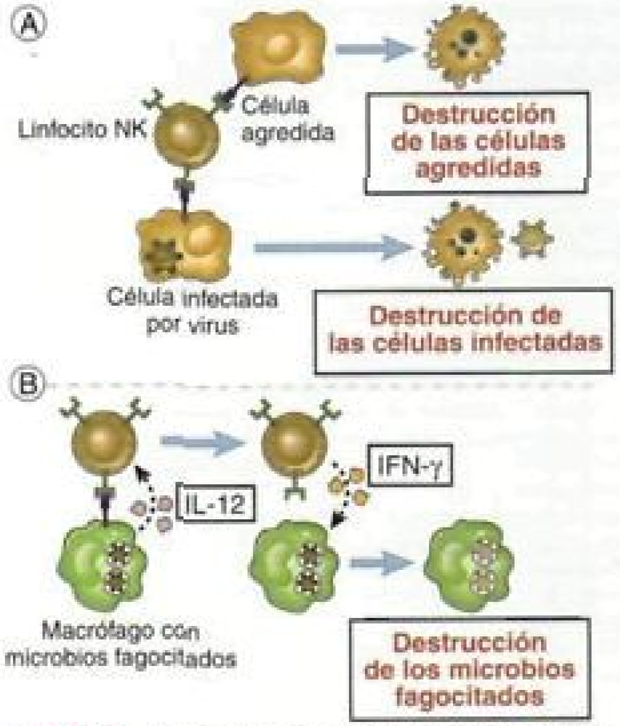

A
Linfocito NK
Célula agredida
Destrucción de las células agredidas
Célula infectada por virus
Destrucción de las células infectadas
B
IL-12
IFN-γ
Macrófago con microbios fagocitados
Destrucción de los microbios fagocitados

FIGURA 2-11 **Funciones de los linfocitos NK. A.** Los linfocitos NK reconocen sus ligandos sobre las células infectadas o las que *se encuentren sometidas a otros tipos de agresión, y destruyen* las células huéspedes. De esta manera, eliminan los reservorios de la infección a la vez que las células disfuncionales. **B.** Los linfocitos NK responden a la IL-12 producida por los macrófagos y segregan IFN-γ, que activa los macrófagos para destruir los microbios fagocitados.

de la producción de IFN-γ por el linfocito NK y de su actividad citotóxica. La IL-18 puede incrementar estas acciones. La IL-12 y la IL-18 también estimulan la producción de IFN-γ por los linfocitos T (véase capítulo 13) y, por tanto, representan un ingrediente primordial en este proceso y en la activación correspondiente de los macrófagos a través del IFN-γ dentro de la inmunidad innata y la adaptativa. Los IFN de tipo I, IFN-α e IFN-β, también dilatan la capacidad citotóxica de los linfocitos NK, tal vez al aumentar la expresión de sus receptores para la IL-12 y, por consiguiente, su sensibilidad en este sentido. Los macrófagos producen IL-15, IL-12 e IFN de tipo I como respuesta a una infección y, por tanto, las tres citocinas mencionadas estimulan a los linfocitos NK en el contexto de la inmunidad innata. Las concentraciones elevadas de IL-2 también promueven las actividades de los linfocitos NK, y a veces se recurre a su cultivo en IL-2 para favorecer la actividad citolítica de estas células.

Funciones efectoras de los linfocitos citolíticos naturales

Las funciones efectoras de los linfocitos NK consisten en destruir las células infectadas y activar los macrófagos para que supriman los microbios fagocitados (figura 2-11). El mecanismo de la citotoxicidad a través de los linfocitos NK coincide básicamente con el de los LTC (descrito detalladamente en el capítulo 13). Los linfocitos NK, como los LTC, poseen gránulos que contienen unas proteínas encargadas de destruir las células elegidas. Cuando se activan, la exocitosis de estos gránulos libera dichas proteínas en las inmediaciones de sus objetivos. Una de las que están presentes en los gránulos de los NK, llamada perforina, facilita la entrada hacia el citoplasma de las células en cuestión de otras proteínas contenidas en los gránulos, denominadas granzimas. Las granzimas son enzimas que ponen en marcha la apoptosis de los blancos celulares. Al destruir las células *infectadas* por virus y por *bacterias intracelulares, los linfocitos* NK eliminan los reservorios de la infección. Algunos tumores, en especial los de origen hemopoyético, también son dianas de los linfocitos NK, tal vez porque las células tumorales no expresan unos niveles o unos tipos normales de las moléculas del CPH de la clase I. El IFN-γ procedente de las células NK sirve para activar los macrófagos, igual que el producido por los linfocitos T, y aumenta su capacidad para destruir las bacterias fagocitadas (véase capítulo 13).

Los linfocitos NK desempeñan varias funciones importantes en la defensa contra los microbios intracelulares. Una de ellas consiste en destruir las células infectadas por un virus antes de que los LTC específicos frente a un antígeno lleguen a entrar en plena actividad, o sea, durante los primeros días después de contraer la virosis. Al comienzo de su evolución, las citocinas de la inmunidad innata, como la IL-12 y la IL-15, expanden y activan los linfocitos NK y destruyen las células infectadas, en especial si disminuye la cantidad de moléculas del CPH de la clase I que manifiestan. Además, el IFN-γ segregado por los linfocitos NK activa los macrófagos para eliminar los microbios fagocitados. Esta reacción entre los linfocitos NK y los macrófagos dependiente del IFN-γ es capaz de dejar controlada durante varios días o semanas una infección por bacterias intracelulares como *Listeria monocytogenes*, y así dar tiempo a que se establezca la inmunidad celular por los linfocitos T para erradicar la infección. La disminución de los linfocitos NK agrava la vulnerabilidad a las infecciones por algunos virus y bacterias intracelulares. En los ratones que carecen de linfocitos T, puede bastar con la respuesta de las células NK para mantener a raya la infección por dichos microbios durante algún tiempo, pero a la larga los animales sucumben al encontrarse desprovistos de la inmunidad celular de los linfocitos T. Los linfocitos NK también pueden suprimir las células infectadas que intenten escapar del ataque inmunitario desencadenado por los LTC rebajando la expresión de las moléculas del CPH de la clase I.

Como los linfocitos NK tienen la capacidad de destruir determinadas células tumorales *in vitro*, se ha propuesto que también sirven para suprimir los clones malignos *in vivo*.

Moléculas circulantes para el reconocimiento de patrones y proteínas efectoras de la inmunidad innata

Aparte de las moléculas asociadas a las células, en el plasma y en los líquidos extracelulares pueden observarse varias proteínas solubles diferentes, que también reconocen patrones moleculares vinculados a los patógenos y sirven como elementos efectores del sistema inmunitario innato. Otras moléculas solubles funcionan como opsoninas, y marcan los microbios para su posterior fagocitosis por los neutrófilos y los macrófagos. Las proteínas solubles para el reconocimiento de patrones y las moléculas efectoras asociadas a ellas a veces reciben el nombre de rama humoral de la inmunidad innata, por realizar una analogía con la rama humoral de la inmunidad adaptativa a cargo de los anticuerpos. Los principales componentes de la inmunidad innata humoral son el sistema del complemento, las colectinas, las pentraxinas y las ficolinas.

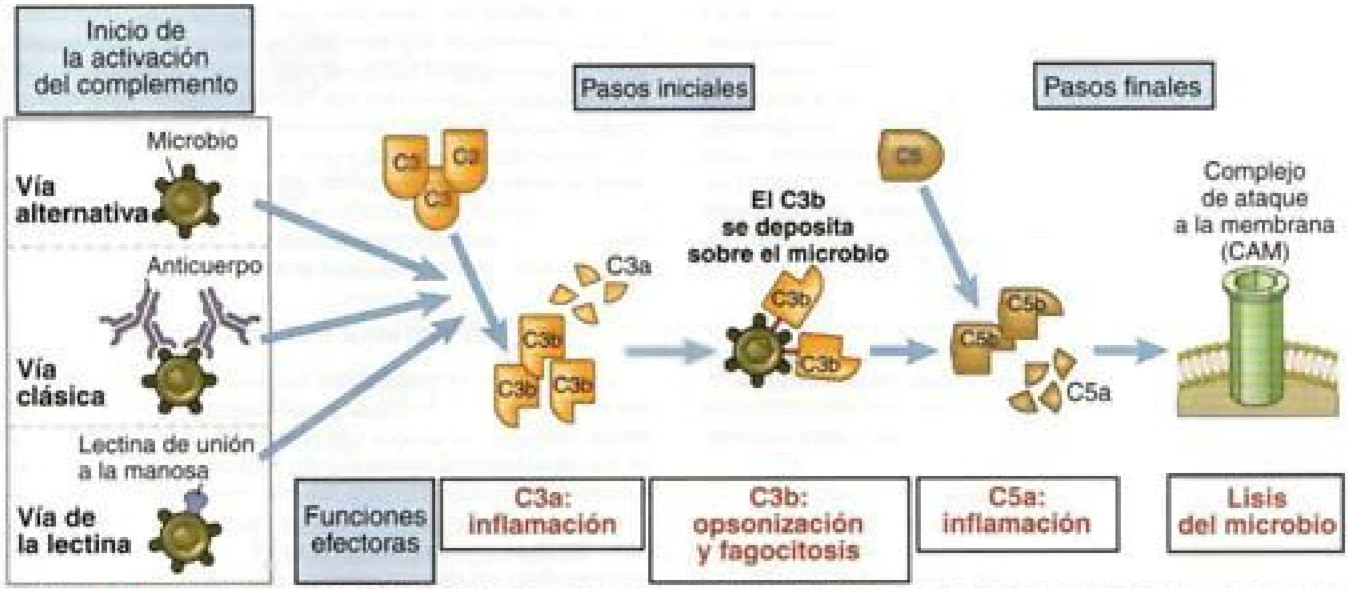


FIGURA 2-12 **Vías de activación del complemento.** La activación del sistema del complemento puede ponerse en marcha por tres vías distintas, que en todos los casos desembocan en la producción de C3b (los pasos iniciales). El C3b da comienzo a las etapas finales de la activación del complemento, que culminan en la aparición de péptidos encargados de estimular la inflamación, así como en el C9 polimerizado, que forma el complejo de ataque a la membrana, cuyo nombre se debe a que abre orificios en las membranas plasmáticas. En la imagen quedan recogidas las principales funciones de las proteínas fundamentales producidas durante los diversos pasos. En el capítulo 14 se explican con mucho mayor detalle la activación, las funciones y la regulación del sistema del complemento.

El sistema del complemento

El sistema del complemento consta de varias proteínas plasmáticas que se ven activadas por los microbios y favorecen su destrucción, así como la inflamación. El reconocimiento de los microbios por el complemento sigue tres caminos (figura 2-12). La vía clásica, llamada así porque fue la primera en descubrirse, recurre a una proteína plasmática denominada C1 para detectar los anticuerpos IgM, IgG1 o IgG3 ligados a la superficie de un microbio o de otra estructura. La vía alternativa, descubierta con posterioridad, pero más antigua que la clásica desde el punto de vista filogénico, se pone en marcha por el reconocimiento directo de ciertas estructuras presentes en la superficie microbiana y, por tanto, constituye un componente de la inmunidad innata. La vía de la lectina se dispara a partir de una proteína plasmática llamada lectina de unión a la manosa (MBL), que reconoce las manosa terminales en las glucoproteínas y los glucolípidos microbianos. La MBL ligada a los microbios activa una de las proteínas de la vía clásica sin contar con la presencia de los anticuerpos, debido a la acción de una proteasa de serina asociada a ella.

El reconocimiento de los microbios por cualquiera de estas vías se traduce en el reclutamiento secuencial de nuevas proteínas del complemento y su ensamblaje en complejos de proteasas. La proteína central del sistema del complemento, llamada C3, se escinde, y su fragmento de mayor tamaño, el C3b, queda depositado sobre la superficie microbiana, donde se activa el complemento. El C3b forma un enlace covalente con los microbios y funciona como una opsonina para favorecer su fagocitosis. También se libera un fragmento más pequeño, o C3a, que estimula la inflamación al actuar como factor quimiotáctico de los neutrófilos. El C3b se une a otras proteínas del complemento para constituir una proteasa que divide la proteína C5, lo que genera un péptido de secreción (C5a) y otro fragmento más grande (C5b) que permanece ligado a las membranas celulares del microbio. El C5a estimula la llegada de los neutrófilos hasta el foco de infección, así como el componente vascular de la inflamación aguda. El C5b desencadena la formación de un complejo con las proteínas del complemento C6, C7, C8 y C9, que se reúnen en un poro de membrana para ocasionar la lisis de la célula en la zona donde esté activado el complemento. Las células de los mamíferos expresan varias proteínas reguladoras que bloquean la activación del complemento y evitan así la lesión del huésped en condiciones normales. El sistema del complemento se explicará con mayor detalle en el capítulo 14.

Pentraxinas

Varias proteínas plasmáticas encargadas de reconocer las estructuras microbianas y participar en la inmunidad innata pertenecen a la familia de las **pentraxinas,** que es un grupo de proteínas pentaméricas homólogas por su estructura y antiguas desde el punto de vista filogénico. Entre los miembros más destacados de esta familia figuran las pentraxinas cortas **proteína C-reactiva** (PCR) y **amiloide sérico P** (SAP), y la pentraxina larga **PTX3.** Las concentraciones plasmáticas de la PCR son muy bajas en las personas sanas, pero pueden aumentar hasta 1000 veces durante las infecciones y a raíz de otros estímulos inflamatorios. El aumento de estos valores surge como consecuencia de su mayor síntesis hepática suscitada por las citocinas IL-6 e IL-1, que se producen en los fagocitos formando parte de la respuesta inmunitaria innata. La síntesis de varias proteínas más en el hígado, como SAP y otras no emparentadas con las pentraxinas, también aumenta en respuesta a la IL-1 y la IL-6, lo mismo que sus concentraciones en el plasma, y como tal grupo, estas proteínas plasmáticas reciben la denominación de **reactantes de la fase aguda.** La PCR y el SAP se unen a las bacterias y los hongos de varias especies diferentes. Los ligandos moleculares reconocidos por ellas son la fosforilcolina y la fosfatidiletanolamina, respectivamente, que forman los grupos iniciales observados en las membranas de las bacterias y en las células apoptósicas, pero no están expuestos sobre la superficie de las células eucariotas sanas. La PCR funciona como una opsonina por su unión al C1q y su interacción con los receptores de este C1q en los fagocitos, o por su unión directa a los receptores del Fc de la IgG. También puede contribuir a la activación del complemento a través de su fijación al C1q y la puesta en marcha de la vía clásica. Varios tipos celulares producen PTX3 como respuesta al ligando del RTT y a la citocina del sistema inmunitario innato TNF, por ejemplo las células dendríticas, las endoteliales y los macrófagos, pero no se trata de un reactante de la fase aguda. La PTX3 se une a diversos ligandos, entre ellos el C1q, las células en apoptosis y ciertos microorganismos. Los estudios mediante inactivación de genes en los ratones revelan que esta sustancia ofrece protección contra algunos microbios, como el hongo *Aspergillus fumigatus*.

Colectinas y ficolinas

Las **colectinas** son una familia de proteínas formadas por una cola similar al colágeno que está conectada por la región del cuello a una cabeza de lectina (de tipo C) dependiente de calcio. Tres de sus miembros funcionan como moléculas solubles para el reconocimiento de patrones en el sistema de la inmunidad innata: la MBL y las proteínas del surfactante pulmonar SP-A y SP-D.

La **lectina de unión a la manosa,** que ya fue mencionada antes con relación al sistema del complemento, es una proteína plasmática que actúa como una opsonina. Su componente plasmático, lo mismo que el receptor para la manosa de los macrófagos, se une a los hidratos de carbono que lleven manosa y fucosa en su extremo terminal, cuya presencia es habitual en las glucoproteínas y los glucolípidos contenidos en la superficie celular de los microbios. Por tanto, la MBL es un receptor soluble para el reconocimiento de patrones que se une a las células constituyentes de los microbios, pero no de los mamíferos. Se trata de un hexámero semejante al componente C1q del sistema del complemento por su estructura. La MBL se fija a un receptor en la superficie de los macrófagos denominado receptor del C1q porque también lo hace con el C1q. Así es como interviene en la fagocitosis de los microbios opsonizados por la MBL. Además, esta molécula es capaz de activar el sistema del complemento, tal como se expuso antes. El gen encargado de su codificación es polimorfo, y determinados alelos están asociados a una alteración en la formación del hexámero y a un descenso de sus concentraciones sanguíneas. Las concentraciones bajas de la MBL se encuentran vinculados a una mayor vulnerabilidad frente a todo un repertorio de infecciones, sobre todo al combinarse con otros estados de inmunodeficiencia.

Las proteínas del surfactante A (**SP-A**) y D (**SP-D**) son unas colectinas dotadas de propiedades tensioactivas lipófilas, compartidas con otros surfactantes, que están presentes en los alvéolos pulmonares. Sus principales funciones parecen situarlas como moduladores de las respuestas inmunitarias innatas en el pulmón. Mediante su unión a los diversos microorganismos, actúan como opsoninas, para facilitar su ingestión por los macrófagos alveolares. La SP-A y la SP-D pueden inhibir directamente el crecimiento bacteriano, y también interaccionan con los macrófagos y los activan. Los ratones que sufren una deficiencia de estas proteínas tienen mermadas sus capacidades para oponer resistencia a toda una gama de infecciones pulmonares.

Las **ficolinas** son unas proteínas plasmáticas parecidas a las colectinas desde el punto de vista estructural, que poseen un dominio similar al colágeno, pero en vez de un dominio de lectina de tipo C, tienen otro de tipo fibrinógeno para el reconocimiento de hidratos de carbono. Está demostrado que las ficolinas se unen a diversas especies bacterianas, las opsonizan y activan el complemento de un modo semejante a la MBL. Sus ligandos moleculares abarcan la *N*-acetilglucosamina y el componente correspondiente al ácido lipoteicoico en las paredes celulares de las bacterias grampositivas.

Citocinas del sistema inmunitario innato

Las citocinas de la inmunidad innata atraen a los leucocitos y los activan, además de producir modificaciones sistémicas, como el aumento en la síntesis de células efectoras y de las proteínas que potencian las respuestas antimicrobianas. En la inmunidad innata, las principales fuentes de citocinas son los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos NK, pero muchas de ellas también se producen en las células endoteliales y en algunas células epiteliales como los queratinocitos. Lo mismo que sucede en la inmunidad adaptativa, las citocinas sirven a las células inflamatorias para comunicar información entre ellas y con las células sensibles situadas en los tejidos, como las del endotelio vascular.

En el capítulo 12 se aportará una nueva descripción sobre las citocinas de la inmunidad innata. Comprenden sustancias que controlan las infecciones víricas, a saber, el IFN-α y el IFN-β; otras que intervienen en la inflamación, como el TNF, la IL-1 y las quimiocinas; o que estimulan la proliferación de los linfocitos NK y su actividad, es decir, la IL-15 y la IL-2; o que activan los macrófagos, en especial el IFN-γ derivado de los linfocitos NK; y por último las que sirven para restringir la activación de los macrófagos, sobre todo la IL-10. Además, algunas citocinas de la inmunidad innata, como la IL-6, elevan la producción de neutrófilos por la médula ósea y la síntesis de diversas proteínas que participan en la defensa del huésped, como la PCR.

FUNCIÓN DE LA INMUNIDAD INNATA EN LA ESTIMULACIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS

Las respuestas de la inmunidad innata emiten señales que funcionan en consonancia con los antígenos para estimular la proliferación y la diferenciación de linfocitos T y B específicos frente a ese antígeno. Como la respuesta de la inmunidad innata aporta la primera defensa, también pone en movimiento la respuesta inmunitaria adaptativa. La activación de los linfocitos exige la acción de dos señales distintas, la primera el antígeno y la segunda los componentes de las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios o a las células lesionadas (figura 2-13). Esta idea se denomina hipótesis de la señal doble para la activación de los linfocitos. La exigencia del antígeno como requisito (la llamada señal 1) garantiza la especificidad de la respuesta inmunitaria ulterior. La de los otros estímulos desencadenados por los microbios o por las reacciones de la inmunidad innata frente a ellos (señal 2) avala que las respuestas de la inmunidad adaptativa sólo se despierten cuando exista una infección peligrosa y no cuando los linfocitos reconozcan un antígeno inocuo, como sucede con los propios. Las moléculas surgi-

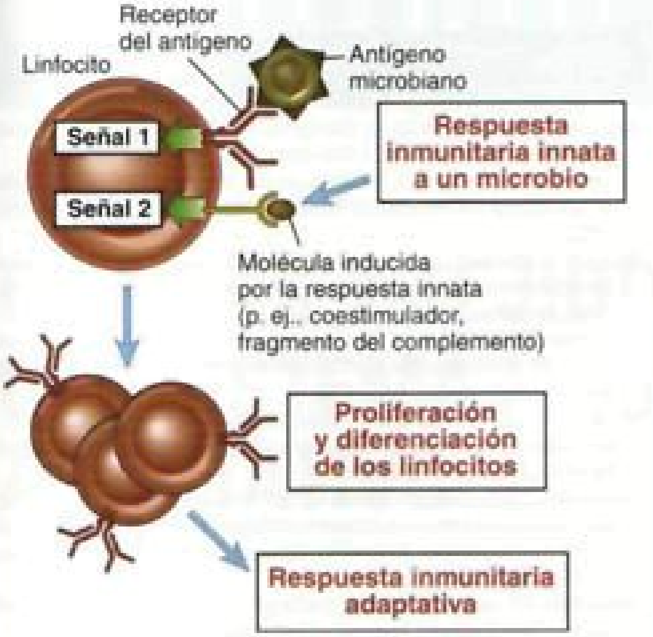


FIGURA 2-13 Estimulación de la inmunidad adaptativa por las respuestas inmunitarias innatas. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos aporta la señal 1 para su activación, y las moléculas inducidas en las células del huésped durante las respuestas de la inmunidad innata contra los microbios aportan la señal 2. En esta imagen, los linfocitos son linfocitos B, pero los mismos principios se aplican a los linfocitos T. La naturaleza de las segundas señales varía entre ambos tipos celulares y se describe en capítulos posteriores.

das durante las reacciones de la inmunidad innata que funcionan como segunda señal para la activación de los linfocitos abarcan coestimuladores (para los linfocitos T), citocinas (para los linfocitos T y B) y productos de degradación del complemento (para los linfocitos B). En los capítulos 9 y 10 volveremos a tratar la naturaleza de estas segundas señales que permiten la activación de los linfocitos.

Las segundas señales generadas durante las respuestas emitidas por la inmunidad innata frente a los diversos microbios no sólo potencian la magnitud de la respuesta inmunitaria adaptativa ulterior, sino que también influyen sobre su naturaleza. Una función principal de la inmunidad celular a cargo de los linfocitos T consiste en activar a los macrófagos para destruir los microbios intracelulares. Los microbios infecciosos que movilizan los RTT presentarán la tendencia de estimular las respuestas inmunitarias de los linfocitos T. Esto se debe a que las señales de estos receptores fomentan la capacidad de las células presentadoras de antígenos para inducir la diferenciación de los linfocitos T en unas células efectoras llamadas linfocitos T_H1. Su cometido consiste en producir la citocina IFN-γ, capaz de activar a los macrófagos para destruir los microbios que, si no, lograrían sobrevivir en el interior de las vesículas fagocíticas. Los linfocitos T_H1 y la inmunidad celular se explican con detalle en el capítulo 13. En cambio, muchos de los microbios extracelulares que penetran en la sangre activan la vía alternativa del complemento, que a su vez favorece la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Esta respuesta inmunitaria humoral sirve para eliminar los microbios extracelulares. En el capítulo 14 se aborda la función del complemento como medio que facilita la activación de los linfocitos B.

La misión que cumple la inmunidad innata en la estimulación de las respuestas inmunitarias adaptativas es el fundamento para la acción de los **adyuvantes**, unas sustancias cuya administración conjunta con los antígenos proteínicos es necesaria para despertar unas respuestas máximas en la inmunidad dependiente de los linfocitos T (véase capítulo 6). Los adyuvantes resultan útiles en el campo de la inmunología experimental y para la acción de las vacunas clínicas. Muchos de los empleados en un laboratorio son productos microbianos, como micobacterias destruidas y LPS, que movilizan los RTT y suscitan una respuesta potente de la inmunidad innata en el punto de entrada del antígeno.

RESUMEN

- El sistema de la inmunidad innata aporta al huésped la primera línea de defensa contra los microbios. Sus mecanismos ya existen antes de producirse la exposición correspondiente. Los componentes del sistema inmunitario innato son los siguientes: barreras epiteliales, leucocitos (neutrófilos, macrófagos y linfocitos NK), proteínas efectoras circulantes (complemento, colectinas y pentraxinas) y citocinas (p. ej., el TNF, la IL-1, las quimiocinas, la IL-2, los IFN de tipo I y el IFN-γ).

- El sistema de la inmunidad innata recurre a los receptores para el reconocimiento de patrones vinculados a las células con el fin de reconocer unas estructuras llamadas patrones moleculares asociados a los patógenos (PMAP), que se encuentran compartidos entre los microbios sin estar presentes en las células de los mamíferos y que suelen resultar esenciales para su supervivencia. Esto limita la capacidad de los microorganismos para eludir su detección mediante la mutación o la supresión de la expresión de estas moléculas. Los RTT forman la familia más importante entre los receptores para el reconocimiento de patrones, que se encarga de reconocer una gran variedad de ligandos, como los ácidos nucleicos microbianos, los azúcares, los glucolípidos y las proteínas.

- Los neutrófilos y los macrófagos son fagocitos que destruyen los microbios ingeridos mediante la producción de ERO, óxido nítrico y enzimas en los fagolisosomas. Los macrófagos también fabrican citocinas que estimulan la inflamación y favorecen la remodelación tisular en los focos de infección. Los fagocitos reconocen los productos microbianos y responden mediante diversos tipos de receptores diferentes, como los RTT, las lectinas de tipo C, los receptores fagocíticos y los receptores de *N*-formil Met-Leu-Phe.

- Los neutrófilos y los monocitos (los precursores de los macrófagos tisulares) emigran desde la sangre hacia los focos inflamatorios durante las respuestas de la inmunidad innata. Las citocinas producidas en estos puntos como reacción a los productos microbianos, entre ellas la IL-1 y el TNF, provocan la expresión de moléculas de adhesión sobre las células endoteliales de las vénulas locales. Estas moléculas de adhesión intervienen en la fijación de los leucocitos circulantes a la pared vascular. El proceso de migración leucocítica supone una serie de pasos sucesivos, que comienzan con la unión de afinidad baja establecida entre los leucocitos y la superficie del endotelio, seguida por su rodamiento a lo largo de ella (supeditada a las selectinas endoteliales y sus ligandos leucocíticos). A continuación, los leucocitos quedan vinculados con firmeza a los ligandos de la superfamilia de las Ig situados sobre el endotelio por la interacción de sus integrinas. La unión de las integrinas se refuerza por las quimiocinas producidas en el foco infeccioso, que se fijan a los receptores de los leucocitos. Las quimiocinas también estimulan la migración dirigida de los leucocitos hacia el foco de infección a través de la pared vascular.

- Las células NK son unos linfocitos de defensa dirigidos contra los microbios intracelulares porque destruyen las células infectadas y proporcionan una fuente de la citocina IFN-γ activadora de los macrófagos. El reconocimiento de las células infectadas por los linfocitos NK se encuentra regulado mediante una mezcla de receptores activadores e inhibidores. Los receptores inhibidores reconocen las moléculas del CPH de la clase I, razón por la que los linfocitos NK no destruyen las células normales del huésped, pero sí aquellas en las que esté reducida su expresión, como sucede en las infectadas por un virus.

- Los microbios activan el sistema del complemento, y sus productos de activación favorecen la fagocitosis y la destrucción de los microbios, además de estimular la inflamación.

- El sistema de la inmunidad innata abarca otras moléculas solubles para el reconocimiento de patrones y de tipo efector que están presentes en el plasma, como las pentraxinas (p. ej., la PCR), las colectinas (p. ej., la MBL) y las ficolinas. Al unirse a los ligandos microbianos fomentan su depuración por mecanismos dependientes o no del complemento.

- Diversas citocinas de la inmunidad innata atraen y activan a los leucocitos (p. ej., el TNF, la IL-1, las quimiocinas), fomentan las actividades microbicidas de los fagocitos (IFN-γ) y estimulan las respuestas de los linfocitos NK y T (IL-2). En las infecciones graves, la producción sistémica en exceso de citocinas resulta nociva e incluso puede provocar la muerte del huésped.

- Las moléculas producidas durante las respuestas de la inmunidad innata estimulan la inmunidad adaptativa e influyen sobre la naturaleza de su respuesta. Los macrófagos activados por los microbios y por el IFN-γ sintetizan coestimuladores que favorecen la activación de los linfocitos T y la IL-2, lo que estimula la fabricación del IFN-γ por los linfocitos T y la aparición de linfocitos T efectores productores del propio IFN-γ. Los fragmentos del complemento generados por la vía alternativa aportan una segunda señal para la activación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos.

Bibliografía seleccionada

Akira S, and K Takeda. *toll*-like receptor signalling. Nature Reviews Immunology 4:499–511, 2004.

Akira S, S Uematsu, and O Takeuchi. Pathogen recognition and innate immunity. Cell 124:783–801, 2006.

Bottino C, R Castriconi, L Moretta, and A Moretta. Cellular ligands of activating NK receptors. Trends in Immunology 26:221–228, 2005.

Bulet P, R Stocklin, and L Menin. Anti-microbial peptides: from invertebrates to vertebrates. Immunological Reviews 198: 169–184, 2004.

Dommett R, M Zilbauer, JT George, and M Bajaj-Elliott. Innate immune defence in the human gastrointestinal tract. Molecular Immunology 42:903–912, 2005.

Fujita T, M Matsushita, and Y Endo. The lectin-complement pathway—its role in innate immunity and evolution. Immunological Reviews 198:185–202, 2004.

Garlanda C, B Bottazzi, A Bastone, and A Mantovani. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition and female fertility. Annual Review of Immunology 23:337–366, 2004.

Hotchkiss RS, and IE Karl. The pathophysiology and treatment of sepsis. New England Journal of Medicine 348:138–150, 2003.

Hynes RO. Bidirectional, allosteric signalling machines. Cell 110:673–687, 2002.

Inohara N, M Chamaillard, C McDonald, and G Nunez. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. Annual Review of Biochemistry 74:355–383, 2005.

Janeway CA, and R Medzhitov. Innate immune recognition. Annual Review of Immunology 20:197–216, 2002.

Kawai T and S Akira. Innate immune recognition of viral infection. Nature Immunology 7:131–137, 2006.

*Klotman ME and TL Chang. Defensins in innate antiviral immuni*ty. Nature Reviews Immunology 6:447–456, 2006.

Kopp E, and R Medzhitov. Recognition of microbial infection by *toll*-like receptors. Current Opinion in Immunology 15:396–401, 2003.

Krieg A. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. Annual Review of Immunology 20:709–760, 2002.

Lanier LL. NK cell recognition. Annual Review of Immunology 23:225–274, 2005.

Lehrer RI, and T Ganz. Defensins of vertebrate animals. Current Opinion in Immunology 14:96–102, 2002.

MacMicking J, Q-W Xie, and CF Nathan. Nitric oxide and macrophage function. Annual Review of Immunology 15:323–350, 1997.

Mayer-Scholl A, P Averhoff, and A Zychlinsky. How do neutrophils and pathogens interact? Current Opinion in Microbiology 7:62–66, 2004.

McGreal EP, JL Miller, and S Gordon. Ligand recognition by antigen-presenting cell C-type lectin receptors. Current Opinions in Immunology 17:18–24, 2005.

Meylan E, J Tschopp, and M Karin. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. Nature 442:39–44, 2006.

Segal AW. How neutrophils kill microbes. Annual Review of Immunology 23:197–223, 2005.

Selsted ME, and AJ Ouellette. Mammalian defensins in the antimi*crobial immune response. Nature Immunology* 6:551–557, 2005.

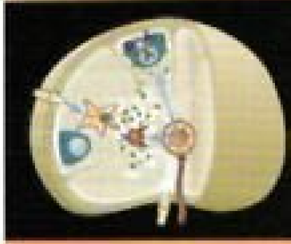
Strober W, PJ Murray, A Kitani, and T Watanabe. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. Nature Reviews Immunology 6:9–20, 2006.

Takeda K, T Kaisho, and S Akira. *toll*-like receptors. Annual Review of Immunology 21:335–376, 2003.

Underhill DM, and A Ozinsky. Phagocytosis of microbes: complexity in action. Annual Review of Immunology 20: 825–852, 2002.

Van de Wetering JK, LMG van Golde, and JJ Batenburg. Collectins: players of the innate immune system. European Journal of Biochemistry 271:229–249, 2004.

Capítulo 3



CÉLULAS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Células del sistema inmunitario adaptativo, 48
Linfocitos, 48
Células presentadoras de antígenos, 56

Anatomía y funciones de los tejidos linfáticos, 56
Médula ósea, 57
Timo, 58
Ganglios linfáticos y sistema linfático, 58
Bazo, 61
Sistema inmunitario cutáneo, 62
Sistema inmunitario de las mucosas, 63

Vías y mecanismos para la recirculación y el alojamiento de los linfocitos, 64
Recirculación de los linfocitos T vírgenes entre la sangre y los órganos linfáticos secundarios, 65
Migración de los linfocitos T efectores hacia los focos inflamatorios, 68
Migración de los linfocitos T de memoria, 69
Alojamiento de los linfocitos B, 70

Resumen, 70

Las células del sistema inmunitario adaptativo normalmente están presentes en la sangre y en la linfa bajo la forma de elementos circulantes, configurando unos agregados dotados de una estructura anatómica en los órganos linfáticos y con una distribución dispersa prácticamente en todos los tejidos. La organización anatómica de estas células y su propiedad de circular e intercambiarse entre la sangre, la linfa y los tejidos tienen una importancia capital para la generación de las respuestas inmunitarias. El sistema inmunitario afronta numerosos obstáculos antes de dar lugar a una respuesta protectora eficaz contra los patógenos infecciosos. En primer lugar, debe ser capaz de responder a las pequeñas cantidades de los múltiples microbios diferentes que pueden introducirse por cualquier punto del cuerpo. En segundo lugar, son muy pocos los linfocitos vírgenes que reconocen un antígeno de forma específica y responden a él. En tercer lugar, los mecanismos efectores del sistema inmunitario (anticuerpos y linfocitos T efectores) pueden verse obligados a localizar y destruir los microorganismos en lugares alejados de la zona donde se produjo la infección inicial. Su capacidad para cumplir estas tareas y ejecutar sus funciones protectoras de un modo óptimo depende de diversas características que poseen sus células y tejidos.

- ***Unos tejidos especializados, llamados órganos linfáticos periféricos, sirven para concentrar los antígenos que hayan accedido por las puertas de entrada más comunes (la piel, el tubo digestivo y las vías respiratorias).*** La captura del antígeno y su transporte hacia los órganos linfáticos son los primeros pasos que dan origen a las respuestas inmunitarias adaptativas. Los antígenos trasladados hasta los órganos linfáticos quedan expuestos por las células presentadoras de antígenos (CPA) para su reconocimiento a cargo de los linfocitos específicos.
- ***Los linfocitos vírgenes (que aún no hayan tropezado antes con un antígeno) emigran a través de estos órganos linfáticos periféricos, donde reconocen los antígenos y ponen en marcha las respuestas inmunitarias.*** La anatomía de los órganos linfáticos favorece las interacciones entre las células necesarias para el reconocimiento del antígeno y para cubrir las etapas de activación de las respuestas inmunitarias adaptativas. Los linfocitos efectores y de memoria surgen desde la descendencia procedente de las células vírgenes estimuladas por los antígenos.
- ***Los linfocitos efectores y de memoria circulan por la sangre, se alojan en las zonas de entrada del antígeno en la periferia y quedan retenidos con eficiencia a este nivel.*** Esto garantiza que la inmunidad sea sistémica (es decir, que los mecanismos protectores puedan actuar en cualquier punto del organismo).

Las respuestas de la inmunidad adaptativa evolucionan a través de una serie de pasos, y las propiedades especiales de las células y los tejidos inmunitarios desempeñan un cometido crítico en cada uno de ellos. Las fases clave de estas respuestas y las funciones ejecutadas por las diversas células y tejidos quedan recogidos esquemáticamente en la figura 3-1. Este capítulo describe las células, tejidos y órganos del sistema inmunitario adaptativo y acaba con una exposición sobre los patrones que sigue la circulación de los linfocitos a lo largo de todo el cuerpo.

CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Las células que participan en las respuestas de la inmunidad adaptativa son linfocitos específicos frente a antígenos, CPA que exhiben los antígenos y activan los linfocitos y células efectoras que sirven para eliminar los antígenos. En el capítulo 1 ya se mencionaron estos tipos celulares. Aquí describimos el aspecto y las características funcionales de los linfocitos y las CPA, y a continuación explicamos su organización en los tejidos linfáticos. En la tabla 3-1 se ofrecen las cantidades de algunos de dichos tipos celulares presentes en la sangre. Aunque estas células se encuentran en la sangre, sus respuestas a los antígenos están restringidas a los tejidos linfáticos o a otros tipos tisulares y, por regla general, no quedan reflejadas en ningún cambio del número total de leucocitos circulantes. En el capítulo 2 se describieron con detalle las células que intervienen en la inmunidad innata.

Linfocitos

Los linfocitos son las únicas células del cuerpo capaces de reconocer diversos determinantes antigénicos y distin-

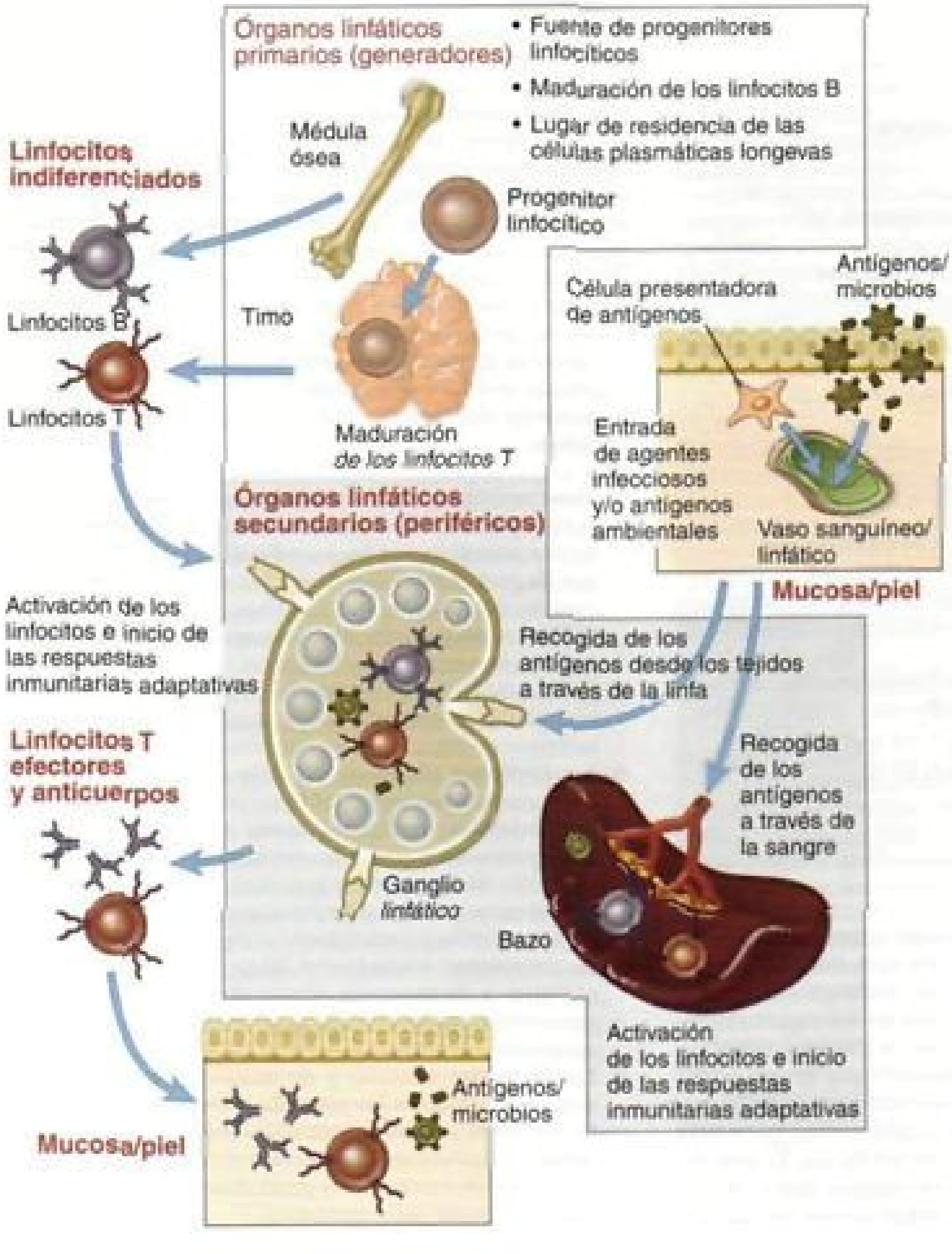

Órganos linfáticos primarios (generadores)
• Fuente de progenitores linfocíticos
• Maduración de los linfocitos B
• Lugar de residencia de las células plasmáticas longevas
Médula ósea
Linfocitos indiferenciados
Progenitor linfocítico
Linfocitos B
Timo
Linfocitos T
Maduración de los linfocitos T
Célula presentadora de antígenos
Antígenos/ microbios
Entrada de agentes infecciosos y/o antígenos ambientales
Vaso sanguíneo/ linfático
Mucosa/piel
Órganos linfáticos secundarios (periféricos)
Activación de los linfocitos e inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas
Recogida de los antígenos desde los tejidos a través de la linfa
Recogida de los antígenos a través de la sangre
Linfocitos T efectores y anticuerpos
Ganglio linfático
Bazo
Activación de los linfocitos e inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas
Antígenos/ microbios
Mucosa/piel

FIGURA 3-1 Visión general de la generación de los linfocitos y las respuestas inmunitarias *in vivo*. Los linfocitos maduran en la médula ósea (linfocitos B) y en el timo (linfocitos T) y entran en los órganos linfáticos secundarios (periféricos) como linfocitos «vírgenes». Las células dendríticas capturan los antígenos en su lugar de entrada y se concentran en los ganglios linfáticos, donde activan a los linfocitos vírgenes que han emigrado hacia estos ganglios a través de los vasos sanguíneos. Los linfocitos T efectores y de memoria se forman en los ganglios y penetran en la circulación, por la que pueden trasladarse hacia los tejidos periféricos. Los anticuerpos se producen en los órganos linfáticos y acceden a la circulación, desde donde localizar los antígenos en cualquier punto. Los linfocitos de memoria también llegan a la circulación y pueden residir en los órganos linfáticos y en otros tejidos. La imagen representa los fenómenos clave que componen una respuesta inmunitaria frente a un antígeno proteínico en un ganglio linfático; las respuestas en otros órganos linfáticos periféricos son semejantes.

Tabla 3-1. Hemograma normal

	Número medio por micrólitro	Intervalo normal
Glóbulos blancos (leucocitos)	7400	4500-11.000
Neutrófilos	4400	1800-7700
Eosinófilos	200	0-450
Basófilos	40	0-200
Linfocitos	2500	1000-4800
Monocitos	300	0-800

guirlos específicamente, por lo que asumen la responsabilidad de las dos características definitorias de la respuesta inmunitaria adaptativa, su especificidad y su memoria. Varios grupos de pruebas han confirmado la función de los linfocitos como las células encargadas de la inmunidad adaptativa.

- La inmunidad protectora contra los microbios puede pasar por transferencia adoptiva desde una persona inmunizada a otra que no lo esté sólo mediante los linfocitos o sus productos de secreción.
- Algunas de las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas están asociadas a una disminución de los linfocitos en la circulación periférica y en los tejidos linfáticos. Además, el descenso de los linfocitos ocasionado por los fármacos, la irradiación y los anticuerpos específicos frente a un tipo celular, lo mismo que por anulaciones génicas dirigidas en un ratón, da lugar a una alteración de las respuestas inmunitarias adaptativas.
- La estimulación de los linfocitos por los antígenos en un cultivo origina respuestas *in vitro* que manifiestan muchas de las características propias de una respuesta inmunitaria inducida *in vivo* bajo unas condiciones más fisiológicas.
- Por encima de todo esto, los linfocitos producen receptores específicos frente a los antígenos, lo que no sucede en ningún otro tipo de célula.

Subconjuntos de linfocitos

Los linfocitos constan de distintos subconjuntos que difieren en sus funciones y en sus productos proteínicos, pero son muy parecidos desde el punto de vista morfológico (tabla 3-2). En el capítulo 1 ya se mencionó esta heterogeneidad de los linfocitos (véase figura 1-5). Los **linfocitos B,** las células productoras de anticuerpos, recibieron este nombre porque en los pájaros se observó su maduración en un órgano llamado la bolsa de Fabricio. En los mamíferos, no existe ningún otro equivalente anatómico a la bolsa, y las primeras fases madurativas de los linfocitos B transcurren en la médula ósea. Por tanto, los linfocitos «B» designan a los linfocitos derivados de la bolsa o de la médula ósea (en inglés, *bone marrow*). Los **linfocitos T,** los mediadores de la inmunidad celular, tomaron esta denominación debido a sus precursores, que nacen en la médula ósea, emigran hacia el timo y maduran allí; linfocito «T» designa a los linfocitos derivados del timo. Tanto los linfocitos T como los B constan de varios subconjuntos dotados de unas características fenotípicas y funcionales distintas. En el caso de los linfocitos B, los principales son los linfocitos B foliculares, los de la zona marginal y los B-1, cada uno situado en un lugar anatómico diferente dentro de los tejidos linfáticos. Los dos subconjuntos fundamentales de linfocitos T son los cooperadores y los citotóxicos (LTC), que expresan un receptor del antígeno llamado receptor $\alpha\beta$. En la actualidad, se admite un tercer subconjunto especial de linfocitos T los linfocitos T reguladores $CD4^+$, que expresan el receptor $\alpha\beta$. Otra población llamada **linfocitos T $\gamma\delta$** expresa un tipo de receptor del antígeno parecido, pero de estructura diferente. En los próximos capítulos se comentarán las diversas funciones cumplidas por estas clases de linfocitos B y T.

Los receptores del antígeno de los linfocitos B y T siguen una distribución clonal, lo que quiere decir que hay muchos clones de estas células cuya especificidad antigénica es diferente, y todos los miembros de cada clon expresan receptores del antígeno dotados de la misma especificidad, que varía respecto a los de otros clones. Los genes encargados de codificar los receptores del antígeno de los linfocitos B y T se forman por recombinación de segmentos de ADN durante la maduración de estas células. Existe un aspecto aleatorio en estos fenómenos de recombinación somática, que se traduce en la generación de millones de genes destinados a receptores diferentes y en un repertorio muy dispar de especificidades antigénicas entre los diversos clones de linfocitos (véase capítulo 8). Algunos subconjuntos de linfocitos, como los linfocitos T $\gamma\delta$, los B de la zona marginal y los B B-1, hacen un uso restringido de los segmentos de ADN que contribuyen a los genes para formar los receptores del antígeno, y los repertorios de estos subconjuntos de linfocitos se ven muy limitados.

Aparte de los linfocitos B y T, existen otras poblaciones celulares también designadas como linfocitos a tenor de sus características y de ciertos criterios funcionales y moleculares, pero que no entran con facilidad en una clasificación como linfocitos T o B. Los **linfocitos citolíticos naturales (NK),** descritos en el capítulo 2, poseen unas funciones efectoras similares a los LTC, pero sus receptores no coinciden con los receptores del antígeno de los linfocitos B o T ni tampoco están codificados por genes que sufren una recombinación somática. Los **linfocitos NKT** son una población de linfocitos numéricamente pequeña que comparten características propias de los linfocitos NK y de los T. Expresan receptores del antígeno $\alpha\beta$ codificados por genes que sufren una recombinación somática, pero al igual que los linfocitos T $\gamma\delta$ y los B B-1, carecen de diversidad. Los linfocitos NKT, los T $\gamma\delta$ y los B B-1 pueden considerarse parte de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.

Las proteínas de membrana pueden emplearse como un marcador fenotípico para distinguir poblaciones de linfocitos diferentes desde el punto de vista funcional (véase tabla 3-2). Por ejemplo, la mayoría de los linfocitos T cooperadores expresan una proteína de superficie llamada CD4, y gran parte de los LTC expresan otra distinta denominada CD8. Los anticuerpos específicos frente a dichos marcadores, resaltados por unas sondas que puedan detectarse mediante diversos métodos, suelen utilizarse para identificar y aislar las distintas poblaciones de linfocitos. (Las técnicas para detectar los anticuerpos marcados se describen en el apéndice III.) Muchas de las proteínas de superficie que en un principio fueron reconocidas como

Tabla 3-2. Clases de linfocitos

Clase	Funciones	Receptor del antígeno y especificidad	Algunos marcadores	Porcentaje de linfocitos totales (en el hombre)		
				Sangre	Ganglio linfático	Bazo
Linfocitos T αβ						
Linfocitos T cooperadores CD4+	Diferenciación de los linfocitos B (inmunidad humoral) Activación de los macrófagos (inmunidad celular)	Heterodímeros αβ Diversas especificidades para los complejos péptido-CPH de clase II	CD3$^+$, CD4$^+$, CD8$^-$	50-60*	50-60	50-60
Linfocitos T citotóxicos CD8+	Destrucción de la célula infectada por microbios, destrucción de las células tumorales	Heterodímeros αβ Diversas especificidades para los complejos péptido-CPH de clase I o clase II	CD3$^+$, CD4$^-$, CD8$^+$	20-25	15-20	10-15
Linfocitos T reguladores	Función supresora de otros linfocitos T (regulación de las respuestas inmunitarias, mantenimiento de la autotolerancia)	Heterodímeros αβ	CD3$^+$, CD4$^+$, CD25$^+$ (más frecuente, pero también otros fenotipos)	Infrecuente	10	10
Linfocitos T γδ	Funciones cooperadoras y citotóxicas (inmunidad innata)	Heterodímeros γδ Especificidad limitada para los antígenos peptídicos y no peptídicos	CD3$^+$, CD4, y CD8 variable			
Linfocitos B	Producción de anticuerpos (inmunidad humoral)	Anticuerpo de superficie Diversas especificidades para todos los tipos de moléculas	Receptores de la Fc; CPH de clase II; CD19; CD2	10-15	20-25	40-45
Linfocitos citolíticos naturales	Destrucción de las células infectadas por virus o alteradas (inmunidad innata)	Varios receptores activadores e inhibidores Especificidad limitada para el CPH o las moléculas del tipo de CPH	CD16 (receptor para la Fc de la IgG)	10	Infrecuente	10
Linfocitos NKT	Supresión o activación de las respuestas inmunitarias adaptativas	Heterodímeros αβ (Especificidad limitada para los complejos glucolípido-CD1)	CD16 (receptor para la Fc de la IgG); CD3	10	Infrecuente	10

*En la mayoría de los casos, el cociente de linfocitos CD4$^+$CD8$^-$ a CD8$^+$CD4$^-$ es más o menos de 2:1.
Abreviaturas: IgG, inmunoglobulina G; CPH, complejo principal de histocompatibilidad.

marcadores fenotípicos de diversas subpoblaciones de linfocitos han acabado por representar, en un análisis posterior, un papel importante en la activación y las funciones de estas células. La nomenclatura aceptada para los marcadores linfocíticos recurre a una designación según los números de CD. CD significa «grupo de diferenciación», término histórico para referirse a un grupo de anticuerpos monoclonales que son específicos frente a un determinado marcador de diferenciación linfocítica. El sistema CD proporciona un modo uniforme de identificar las moléculas de la superficie celular presentes en los linfocitos, las CPA y muchos otros tipos celulares pertenecientes al sistema inmunitario (cuadro 3-1). En la tabla 3-2 se mencionan ejemplos de algunas proteínas CD, y la bioquímica y las funciones de las más importantes aparecen descritas en los próximos capítulos. En el apéndice II se facilita una lista actual integrada por aquellos marcadores CD de los leucocitos que hayan sido citados en el libro.

Desarrollo de los linfocitos

Igual que todas las demás células sanguíneas después del parto, los linfocitos nacen a partir de las células progenitoras en la médula ósea.

- El origen de los linfocitos a partir de sus progenitores en la médula ósea se demostró por primera vez de forma experimental mediante la creación de quimeras de esta estructura inducidas por radiación. Los linfocitos y sus precursores son radiosensibles y quedan destruidos al

Cuadro 3-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: MARCADORES LINFOCÍTICOS Y EL SISTEMA DE NOMENCLATURA CD

Desde la época en que se identificaron las diversas clases funcionales de linfocitos, los inmunólogos han intentado idear métodos para distinguirlos entre sí. La estrategia básica consistió en producir anticuerpos que reconocieran selectivamente las diferentes subpoblaciones. Al principio, esto se hizo obteniendo aloanticuerpos (es decir, anticuerpos que fueran capaces de reconocer formas alélicas de las proteínas de la superficie celular) mediante la inmunización de ratones pertenecientes a cepas endogámicas con linfocitos procedentes de otras cepas. Estas técnicas tuvieron éxito y dieron lugar a la obtención de anticuerpos que reaccionaran con los linfocitos T murinos (anticuerpos anti-Thy1) y hasta con diferentes subconjuntos de linfocitos T según sus características funcionales (anticuerpos anti-Lyt1 y anti-Lyt2). Sin embargo, las limitaciones de este planteamiento resultaban evidentes, pues no es útil más que para las proteínas de la superficie celular que existan en diversas formas alélicas. La aparición de la técnica del hibridoma dio a estos análisis un tremendo impulso, con la producción de anticuerpos monoclonales que reaccionaban de manera específica y selectiva frente a poblaciones concretas de linfocitos, primero en el hombre y después en otras especies. (Los aloanticuerpos y los anticuerpos monoclonales se describen en el capítulo 4.)

Las distintas clases de linfocitos expresan diferentes tipos de proteínas en su superficie celular según sus propiedades funcionales. Los inmunólogos suelen contar con los anticuerpos monoclonales como marcadores para detectar estas moléculas de superficie. Las moléculas de la superficie celular reconocidas por los anticuerpos monoclonales reciben el nombre de «antígenos» por la posibilidad de obtener anticuerpos contra ellos, o de «marcadores» porque identifican y distinguen («marcan») entre poblaciones celulares diferentes. Estos marcadores pueden reunirse en varias categorías; algunos son específicos de las células pertenecientes a una estirpe particular o a una vía madurativa y otros varían en su expresión según el estado de activación o diferenciación de las mismas células. Los análisis bioquímicos de las proteínas de la superficie celular identificadas por diversos anticuerpos monoclonales pusieron de manifiesto que, en muchos casos, estos anticuerpos también reconocían la proteína equivalente perteneciente a otras especies diferentes. En el pasado, se creó una considerable confusión porque los marcadores de superficie al principio recibieron su designación en función de los anticuerpos que reaccionaban con ellos. Para solucionar esto, se adoptó un sistema de nomenclatura uniforme, aplicado inicialmente a los leucocitos humanos. Según este sistema, cualquier marcador de superficie que identifica una estirpe particular o una fase de diferenciación, cuya estructura está definida, y que resulta reconocido por un grupo de anticuerpos monoclonales, recibe la denominación de miembro de un grupo de diferenciación (CD). Por tanto, todos los antígenos de superficie de los leucocitos dotados de una estructura definida recibieron una designación CD (p. ej., CD1, CD2). Aunque en su origen esta nomenclatura se aplicó a los marcadores leucocíticos humanos, hoy día constituye una práctica habitual referirse con la misma designación CD a las moléculas homólogas de otras especies, así como de células diferentes a los leucocitos. Los anticuerpos monoclonales recién elaborados se intercambian periódicamente entre los laboratorios, y los antígenos reconocidos quedan asignados a alguna de las estructuras CD ya existentes o se introducen como nuevos candidatos «en estudio» (CDw).

La clasificación de los linfocitos según la expresión de los antígenos CD recibe un uso muy difundido en la actualidad dentro de los campos de la medicina clínica y la inmunología experimental. Por ejemplo, la mayoría de los linfocitos T cooperadores son $CD3^+CD4^+CD8^-$, y la mayor parte de los LTC son $CD3^+CD4^-CD8^+$. Esto ha permitido a los inmunólogos identificar las células que participan en diversas respuestas inmunitarias, aislarlas y analizar en cada una sus especificidades, sus patrones de respuesta y sus funciones efectoras. Dichos anticuerpos también se han utilizado para caracterizar las alteraciones específicas de un subconjunto concreto de linfocitos que pudieran suceder en distintas enfermedades. Por ejemplo, muchas veces se recurre al número decreciente de linfocitos T $CD4^+$ en la sangre para seguir la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Las nuevas investigaciones sobre los efectos de los anticuerpos monoclonales en el funcionamiento de los linfocitos han demostrado que estas proteínas de superficie no son unos meros marcadores fenotípicos sino que intervienen en toda una diversidad de respuestas linfocíticas. Las dos funciones más frecuentes atribuidas a varias moléculas CD son: 1) el fomento de las interacciones y la adhesión entre las células, y 2) la transmisión de señales que dan lugar a las activación de los linfocitos. A lo largo de este libro se describen ejemplos de ambos tipos de funciones.

recibir dosis altas de radiación γ. Si un ratón perteneciente a una cepa endogámica resulta irradiado y a continuación se le inyectan células de la médula ósea o una pequeña cantidad de células hematopoyéticas progenitoras (CHP) procedentes de otra cepa que sea posible distinguirla del huésped, todos los linfocitos formados desde entonces derivan de las células de la médula ósea o de las CHP del donante. Estas estrategias han tenido utilidad como medio para examinar la maduración de los linfocitos y de otras células sanguíneas (véase capítulo 8).

Todos los linfocitos atraviesan unas fases de maduración complejas, en cuyo recorrido expresan receptores del antígeno y adquieren las características funcionales y fenotípicas de las células maduras (figura 3-2). Los linfocitos B maduran parcialmente en la médula ósea, entran en la circulación y pueblan los órganos linfáticos periféricos, donde culminan este proceso. Los linfocitos T maduran por completo en el timo, a continuación penetran en la circulación y colonizan los tejidos linfáticos periféricos. En el capítulo 8 explicaremos los procesos madurativos de los linfocitos B y T con mucho mayor detalle. Ya maduros, reciben el nombre de **linfocitos vírgenes.** Al verse activados por un antígeno, los linfocitos pasan por cambios secuenciales en su fenotipo y en su capacidad funcional.

Distinción entre las diversas poblaciones de linfocitos según sus antecedentes de exposición a un antígeno

En las respuestas de la inmunidad adaptativa, los linfocitos vírgenes que nacen en la médula ósea o en el timo emigran hacia los órganos linfáticos secundarios, donde los antígenos activan su proliferación y su diferenciación en células efectoras y de memoria, algunas de las cuales se dirigen entonces hacia los tejidos (figura 3-3). La activación de los

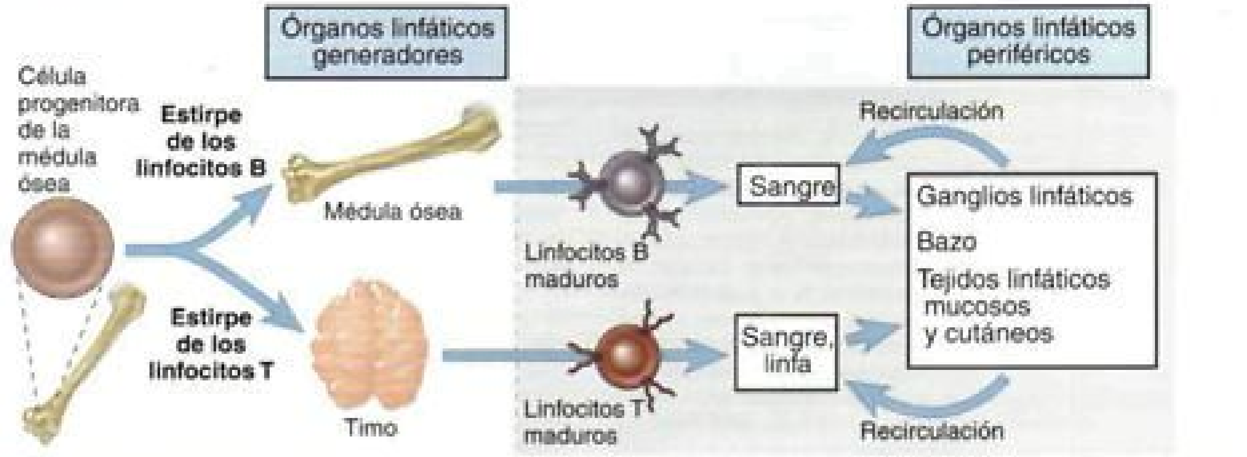

Órganos linfáticos generadores
Órganos linfáticos periféricos
Célula progenitora de la médula ósea
Estirpe de los linfocitos B
Médula ósea
Estirpe de los linfocitos T
Timo
Linfocitos B maduros
Linfocitos T maduros
Sangre
Sangre, linfa
Recirculación
Ganglios linfáticos
Bazo
Tejidos linfáticos mucosos y cutáneos
Recirculación

FIGURA 3-2 **Maduración de los linfocitos.** Los linfocitos maduros se desarrollan en los órganos linfáticos generadores a partir de sus células progenitoras correspondientes de la médula ósea, y las respuestas inmunitarias a los antígenos extraños tienen lugar en los tejidos linfáticos periféricos.

linfocitos sigue una serie de pasos sucesivos, que comienzan por la síntesis de nuevas proteínas, como los receptores de citocinas y las propias citocinas, necesarias para muchos de los cambios acontecidos más tarde. A continuación, las células indiferenciadas sufren un fenómeno de proliferación, que desemboca en un aumento del tamaño correspondiente a los clones específicos de unos antígenos, proceso llamado expansión clonal. En algunas infecciones, la cantidad de linfocitos T específicos frente a un microbio puede crecer más de 50.000 veces, y el número de los linfocitos B específicos subir por encima de las 5000 veces. Esta rápida expansión clonal de los linfocitos específicos de un microorganismo es un requisito necesario para no quedarse a la zaga con respecto a la capacidad que tienen los microbios de multiplicarse con rapidez y crecer en número. Con una evolución simultánea a la expansión clonal, los linfocitos estimulados por el antígeno se diferencian en células efectoras, cuya misión consiste en proceder a su eliminación. Parte de la descendencia procedente de los linfocitos B y T estimulados por el antígeno se diferencia en células de memoria longevas, que tienen por función intervenir en respuestas rápidas e intensificadas (es decir, secundarias) después de cualquier exposición siguiente al antígeno. Por tanto, siempre hay diferentes poblaciones de linfocitos (vírgenes, efectores, memoria) en diversos lugares por todo el cuerpo, que pueden distinguirse mediante varios criterios funcionales y fenotípicos (tabla 3-3). Los detalles sobre la activación de los linfocitos y su diferenciación se abordarán más adelante a lo largo de este libro, así como las funciones cumplidas por cada una de estas poblaciones. Aquí vamos a resumir cuáles son sus distintas características fenotípicas.

Linfocitos vírgenes. Los linfocitos vírgenes son linfocitos T o B maduros que han emigrado desde los órganos linfáticos generadores, pero no han tropezado nunca con ningún antígeno extraño. Si no lo reconocen antes, morirán al cabo de 1 a 3 meses. Los linfocitos vírgenes y los memoria, cuya explicación se facilita más adelante, reciben en conjunto el nombre de linfocitos en reposo, porque ni se están dividiendo activamente ni están ejerciendo funciones efectoras. Los linfocitos B y T vírgenes (y de memoria) no pueden distinguirse con facilidad según su forma, y muchas veces ambos llevan la denominación de linfocitos pequeños al observarlos en una extensión sanguínea o por citometría de flujo (véase apéndice III). Un linfocito pequeño tiene un diámetro de 8 a 10 µm y está compuesto por un núcleo grande dotado de heterocromatina densa y por un borde de citoplasma delgado que contiene unas pocas mitocondrias, ribosomas y lisosomas, pero sin presentar ningún orgánulo especializado visible (figura 3-4). Antes de su estimulación por un antígeno, los linfocitos vírgenes se encuentran en un estado de reposo o en la fase G_0 del ciclo celular. A raíz de la estimulación, entran en la fase G_1 de este ciclo antes de pasar a dividirse. Los linfocitos activados son más grandes (diámetro de 10 a 12 µm), poseen una cantidad mayor de citoplasma y de orgánulos, lo mismo que de ARN citoplásmico, y reciben la denominación de linfocitos grandes o linfoblastos (véase figura 3-4).

La supervivencia de los linfocitos vírgenes depende de la unión de los receptores del antígeno, cabe suponer que por antígenos propios, y de las citocinas. Se propone que los linfocitos vírgenes reconocen «débilmente» varios antígenos propios, pero lo suficiente como para generar señales de supervivencia, sin desencadenar aquellas otras más intensas que hacen falta para poner en marcha su expansión clonal y su diferenciación en células efectoras.

- La necesidad de que los receptores del antígeno se expresen para mantener la reserva de linfocitos vírgenes en los órganos linfáticos periféricos ha quedado demostrada por los estudios con ratones cuyos genes de las inmunoglobulinas (Ig) encargados de codificar los receptores del antígeno de los linfocitos B se desactivaron después de que estas células hubieran madurado, o los de los linfocitos T en células ya maduras. (El método empleado se denomina técnica Cre-lox y se describe en el apéndice III.) Los linfocitos vírgenes maduros que perdieron sus receptores del antígeno murieron en un plazo de 2 a 3 semanas.
- Entre los linfocitos T, los datos existentes señalan que la supervivencia de un clon determinado de células vírgenes en los órganos linfáticos periféricos depende del reconocimiento de aquellos mismos ligandos que los clones habían visto durante su maduración en el timo. En el capítulo 8, explicaremos el proceso madurativo de los linfocitos T y su selección mediante el reconocimiento de los antígenos propios en el timo. Este fenómeno selectivo garantiza la capacidad de las células maduras para sobrevivir en los tejidos periféricos según el reconocimiento llevado a cabo de los antígenos propios correspondientes.

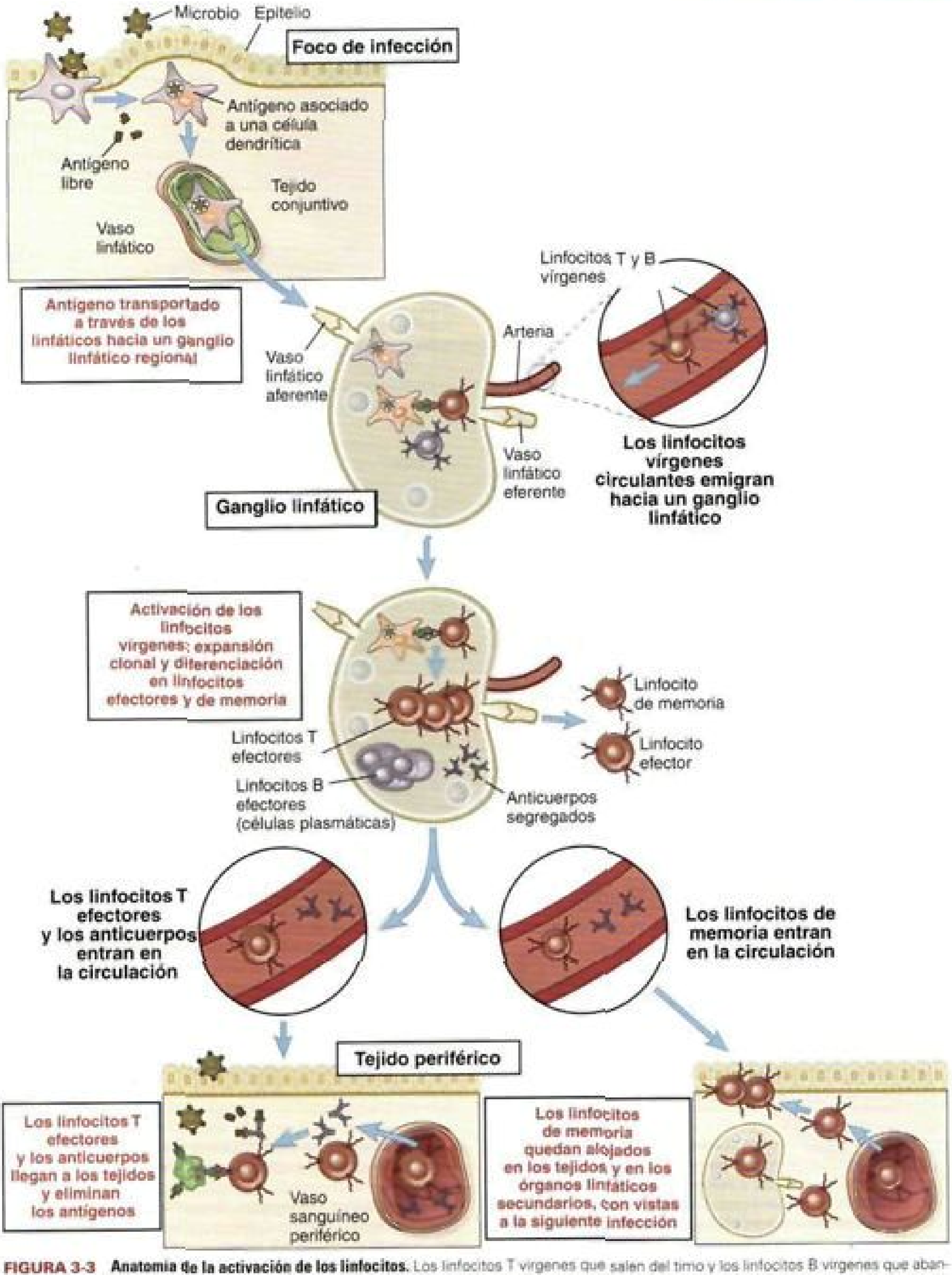

Microbio
Epitelio
Foco de infección
Antígeno asociado a una célula dendrítica
Antígeno libre
Tejido conjuntivo
Vaso linfático
Antígeno transportado a través de los linfáticos hacia un ganglio linfático regional
Linfocitos T y B vírgenes
Arteria
Vaso linfático aferente
Vaso linfático eferente
Los linfocitos vírgenes circulantes emigran hacia un ganglio linfático
Ganglio linfático
Activación de los linfocitos vírgenes: expansión clonal y diferenciación en linfocitos efectores y de memoria
Linfocito de memoria
Linfocito efector
Linfocitos T efectores
Linfocitos B efectores (células plasmáticas)
Anticuerpos segregados
Los linfocitos T efectores y los anticuerpos entran en la circulación
Los linfocitos de memoria entran en la circulación
Tejido periférico
Los linfocitos T efectores y los anticuerpos llegan a los tejidos y eliminan los antígenos
Vaso sanguíneo periférico
Los linfocitos de memoria quedan alojados en los tejidos y en los órganos linfáticos secundarios, con vistas a la siguiente infección

FIGURA 3-3 **Anatomía de la activación de los linfocitos.** Los linfocitos T vírgenes que salen del timo y los linfocitos B vírgenes que abandonan la médula ósea emigran hacia los órganos linfáticos secundarios, como los ganglios linfáticos y el bazo. En estos lugares quedan activados por los antígenos, y se diferencian en linfocitos efectores y de memoria. Algunos de estos linfocitos emigran hacia los focos infecciosos en los tejidos periféricos.

Tabla 3-3. Características de los linfocitos vírgenes, efectores y de memoria

	Linfocitos *vírgenes*	**Linfocitos activados *o efectores***	**Linfocitos *de memoria***
Linfocitos T			
Migración	Preferencia por los tejidos linfáticos periféricos	Preferencia por los tejidos inflamados	Preferencia por los tejidos inflamados, mucosos
Frecuencia de células sensibles a un antígeno concreto	Muy baja	Alta	Baja
Funciones efectoras	Ninguna	Secreción de citocinas; actividad citotóxica	Ninguna
Ciclo celular	No	Sí	+/−
Expresión de proteínas *de superficie*			
Receptor de afinidad alta para la IL-2	Baja	Alta	Baja
Receptor de alojamiento en los ganglios linfáticos periféricos (selectina L; CD62L)	Alta	Baja	Baja o variable
Moléculas de adhesión: integrinas, CD44	Baja	Alta	Alta
Receptor para quimiocinas: CCR7	Alta	Baja	Variable
Isoforma del CD45 principal (sólo en el hombre)	CD45RA	CD45RO	CD45RO; variable
Aspecto	Pequeño; citoplasma escaso	Grande; más citoplasma	Pequeño
Linfocitos B			
Isotipo de la inmunoglobulina (Ig) de membrana	IgM e IgD	Frecuentemente IgG, IgA, IgE	Frecuentemente IgG, IgA, IgE
Afinidad de la Ig producida	Relativamente baja	Aumenta durante la respuesta inmunitaria	Relativamente alta
Función efectora	Ninguna	Secreción de anticuerpos	Ninguna
Aspecto	Pequeño; citoplasma escaso	Grande; más citoplasma; algunos son células plasmáticas	Pequeño
Receptor para quimiocinas: CXCR5	Alto	Bajo	¿?
CD27	Bajo	Alto	Alto

Abreviaturas: IL-2, interleucina 2.

- Si los linfocitos vírgenes se traspasan a un ratón desprovisto de todos sus linfocitos propios, las células transferidas empiezan a proliferar y crecen en número hasta alcanzar más o menos la misma cantidad presente en los ratones normales. Este proceso se denomina proliferación homeostática, porque sirve para mantener la homeostasis del sistema inmunitario (una situación de equilibrio en el número de células). El reconocimiento de los antígenos propios es lo que dispara esta proliferación de los linfocitos vírgenes sin necesidad de una exposición patente a los antígenos.

Las proteínas segregadas, llamadas citocinas, también resultan esenciales en la supervivencia de los linfocitos vírgenes, y los linfocitos T y B vírgenes expresan receptores para estas sustancias de una forma constitutiva. Entre ellas figuran la interleucina 7 (IL-7), que favorece la supervivencia y, tal

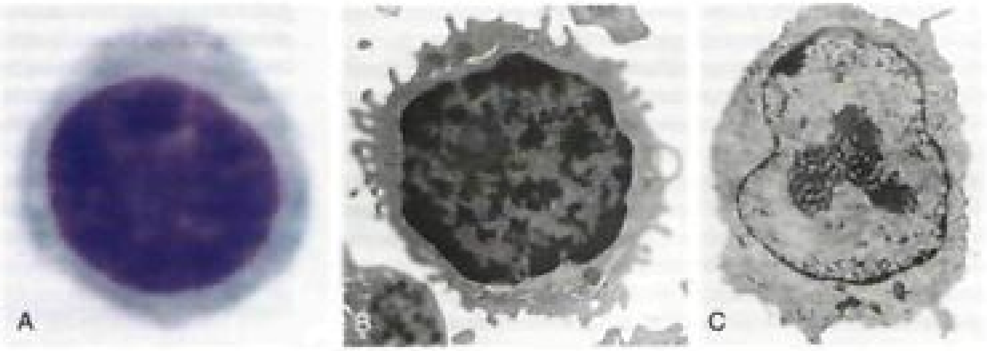


FIGURA 3-4 Aspecto de los linfocitos. A. Fotografía de microscopio óptico de un linfocito en una extensión de sangre periférica. **B.** Fotografía de microscopio electrónico de un linfocito pequeño. (Por cortesía del Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego.) **C.** Fotografía de microscopio electrónico de un linfocito grande (linfoblasto). (Tomado de Fawcett DW. Bloom & Fawcett's Textbook of Histology, 12th ed. Chapman & Hall, 1994. Con la amable autorización de Springer Science and Business Media.)

vez, la lentitud de los ciclos celulares en los linfocitos T vírgenes, y el factor activador de los linfocitos B (FAB), elemento necesario para la supervivencia de los linfocitos B vírgenes. Los linfocitos vírgenes también expresan proteínas de superficie que sirven para *dirigir la migración hacia los ganglios linfáticos*, tal como explicaremos con detalle más adelante en este capítulo.

Linfocitos efectores. Después de activarse, los linfocitos vírgenes crecen de tamaño y proliferan, para pasar a denominarse linfoblastos. Algunas de las células que acaban por diferenciarse en linfocitos efectores poseen la propiedad de producir moléculas capaces de eliminar los antígenos extraños; estos linfocitos efectores engloban los linfocitos T cooperadores, los LTC y los linfocitos B secretores de anticuerpos. Los linfocitos T cooperadores, que suelen ser CD4$^+$, expresan moléculas de superficie como el ligando del CD40 (CD154) y segregan citocinas que interaccionan con los macrófagos y los linfocitos B, lo que conduce a su activación. Los LTC diferenciados poseen gránulos citoplásmicos que contienen proteínas para destruir las células infectadas por un virus y las que integran los tumores. Tanto los linfocitos T efectores CD4$^+$ como los CD8$^+$ suelen expresar proteínas de superficie indicativas de su activación reciente, como CD25 (un componente del receptor para el factor de crecimiento de los linfocitos T IL-2) y moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase II (en el hombre, pero no en el ratón). Un subconjunto de los linfocitos T CD4$^+$ llamados linfocitos T reguladores, que son distintos de los linfocitos T efectores y se encargan de suprimirlos, expresan el CD25 de forma constitutiva (la explicación figura en el capítulo 11). La mayoría de los linfocitos T efectores diferenciados tiene una vida efímera y no se autorrenueva.

Muchos linfocitos B secretores de anticuerpos pueden identificarse como **células plasmáticas** según su aspecto. Estas estructuras poseen unos núcleos característicos y un citoplasma abundante que contiene un retículo endoplásmico rugoso denso como lugar donde se sintetizan los anticuerpos (y otras proteínas segregadas y de membrana), y aparatos de Golgi perinucleares evidentes donde las moléculas de los anticuerpos adquieren su forma final y quedan envueltas para su secreción (figura 3-5). Se calcula que como mínimo la mitad del ARN mensajero de las células plasmáticas está destinado a codificar proteínas de anticuerpos. Las células plasmáticas se desarrollan en los órganos linfáticos y en las zonas correspondientes a las respuestas inmunitarias, y suelen emigrar hacia la médula ósea, donde una parte de ellas es capaz de sobrevivir durante un período prolongado después de inducirse la respuesta inmunitaria y hasta después de eliminarse el antígeno.

Linfocitos de memoria. Los linfocitos de memoria pueden sobrevivir muchos años en un estado latente desde el punto de vista funcional o con un ritmo de división lento después de la eliminación del antígeno. Para identificarlos, su *expresión de proteínas de superficie los distingue de los linfocitos vírgenes y efectores recién activados*, aunque todavía no está claro cuál de ellos constituye un marcador definitivo para las poblaciones de memoria (véase tabla 3-3). Los linfocitos B de memoria expresan determinadas clases (isotipos) de Ig de membrana a raíz de los intercambios de isotipo, como IgG, IgE o IgA, mientras que los vírgenes sólo expresan IgM e IgD (véanse capítulos 4 y 10). En el hombre, la expresión de CD27 es un buen marcador para los linfocitos B de memoria. En el caso de los T de memoria, expresan grandes cantidades de receptores de IL-7, igual que los vírgenes, pero no los efectores. También expresan moléculas de superficie que favorecen su migración hacia los focos infecciosos en cualquier punto del organismo (lo que se comenta más adelante en este mismo capítulo). En el hombre, la mayoría de los linfocitos T vírgenes expresa una isoforma correspondiente a una molécula de superficie de 200 kD llamada CD45, que contiene un segmento codificado por un exón y está designado como A. Esta isoforma del CD45 puede reconocerse por anticuerpos específicos frente al segmento codificado por A y, por tanto, recibe el nombre de CD45RA (que significa «restringido por A»). En cambio, la mayor parte de los linfocitos T activados y de memoria expresa una isoforma del CD45 con 180 kD en la que se ha

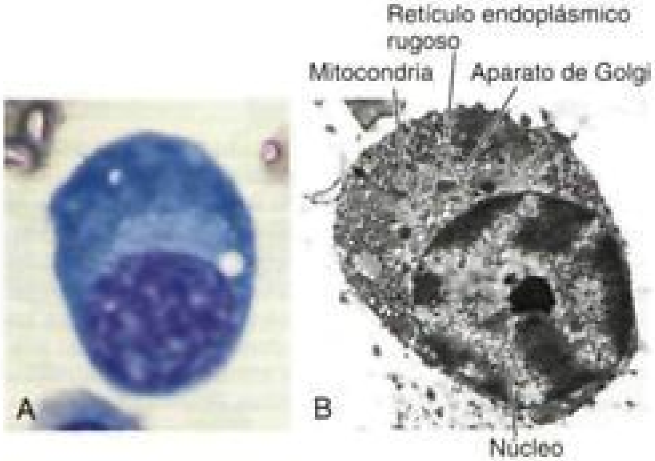


FIGURA 3-5 Aspecto de las células plasmáticas. A. Fotografía de microscopio óptico de una célula plasmática en el tejido. **B.** Fotografía de microscopio electrónico de una célula plasmática. (Por cortesía del Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego, California.)

producido un corte y empalme del ARN perteneciente al exón A: esta isoforma se denomina CD45RO. Sin embargo, este modo de establecer una distinción entre los linfocitos T vírgenes y los de memoria dista mucho de ser perfecta, y se ha comprobado la interconversión entre las poblaciones de CD45RA$^+$ y CD45RO$^+$. Los linfocitos T de memoria parecen heterogéneos en numerosos aspectos. Algunos de ellos, denominados linfocitos T de memoria centrales, presentan una emigración preferente hacia los ganglios linfáticos, donde aportan una reserva de linfocitos específicos de los antígenos y en condiciones de activarse con rapidez para producir su proliferación y diferenciación en células efectoras si se reintroduce el antígeno. En otros casos, llamados linfocitos de memoria efectores, residen en los tejidos de las mucosas o circulan por la sangre, de donde pueden reclutarse hacia cualquier foco infeccioso y preparar una respuesta efectora rápida que sirva para eliminar el antígeno. La migración de los linfocitos T de memoria se explica más adelante en este mismo capítulo, y en los capítulos 10 y 13 se suministran más detalles sobre la generación de los linfocitos de memoria y las señales necesarias para su mantenimiento.

Células presentadoras de antígenos

Las CPA constituyen una población celular especializada en la captura de los antígenos microbianos o de otro tipo, su exhibición ante los linfocitos y la emisión de señales que estimulen su proliferación y su diferenciación. Por convenio, la *CPA* suele aludir a una célula que exhibe antígenos ante los linfocitos T. El principal tipo que participa en el inicio de las respuestas por parte de los linfocitos T es la célula dendrítica. Los macrófagos presentan antígenos a los linfocitos T durante las respuestas de la inmunidad celular, mientras que los linfocitos B también funcionan como CPA para los linfocitos T cooperadores en el caso de la inmunidad humoral. Un tipo celular especializado, llamado célula dendrítica folicular (CDF), exhibe los antígenos ante los linfocitos B a lo largo de unas etapas determinadas de las respuestas inmunitarias humorales. Las CPA vinculan las respuestas del sistema inmunitario innato a las del sistema inmunitario adaptativo y, por tanto, pueden considerarse un componente de ambos sistemas. Además de la introducción aquí ofrecida, las funciones cumplidas por las CPA se describirán con mayor detalle en el capítulo 6.

Células dendríticas

Las células dendríticas desempeñan una función importante en la inmunidad innata frente a los microbios y en la captura de los antígenos y la inducción de las respuestas a los de tipo proteínico por parte de los linfocitos T. Las células dendríticas nacen a partir de sus precursores en la médula ósea, que pertenecen en su mayoría a la estirpe de los monocitos, y están distribuidas por numerosos órganos, entre ellos los tejidos de las barreras epiteliales, donde se encuentran presentes para capturar los antígenos extraños y transportarlos hacia los órganos linfáticos periféricos. Poseen unas prolongaciones citoplásmicas largas, que sirven para ampliar su superficie real, y proceden a la recogida activa de muestras entre los componentes del medio tisular extracelular y a su interiorización por pinocitosis y fagocitosis. Además, las células dendríticas expresan diversos receptores de superficie, como los de tipo *toll* (véase capítulo 2), que reconocen los patrones moleculares asociados a los patógenos y transmiten señales activadoras a la célula. Una vez estimuladas, las células dendríticas cobran movilidad y emigran hacia los tejidos linfáticos regionales, donde participan en la presentación de unos péptidos a los linfocitos T que derivan de los antígenos proteínicos interiorizados. Estas células dendríticas activadas también expresan unas moléculas, llamadas coestimuladores, que funcionan conjuntamente con los antígenos en la estimulación de los linfocitos T.

Fagocitos mononucleares

Los fagocitos mononucleares funcionan como CPA en las respuestas de la inmunidad adaptativa llevadas a cabo a través de los linfocitos T. En el capítulo 2 tratamos sobre los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos) dentro del contexto correspondiente a las respuestas de la inmunidad innata. Los macrófagos que contienen microorganismos en su interior después de haberlos ingerido exhiben los antígenos microbianos a los linfocitos T efectores diferenciados, que a continuación activan a los macrófagos para destruir los microbios. Este proceso es un mecanismo fundamental de la inmunidad celular contra los microorganismos intracelulares (véase capítulo 13).

Los fagocitos mononucleares también constituyen unas células efectoras importantes dentro de la inmunidad innata y la adaptativa. Sus funciones efectoras en la inmunidad innata consisten en fagocitar los microbios y producir citocinas que atraigan otras células inflamatorias y las activen (véase capítulo 2). Los macrófagos desempeñan numerosos cometidos durante las fases efectoras de las respuestas inmunitarias adaptativas. Tal como se ha mencionado antes, los linfocitos T estimulados por un antígeno activan a los macrófagos en la inmunidad celular para acabar con los microorganismos fagocitados. En la humoral, los anticuerpos recubren a los microbios, o los opsonizan, y favorecen su fagocitosis a través de los receptores de superficie correspondientes existentes en los macrófagos (véase capítulo 14).

Células dendríticas foliculares

Las células dendríticas foliculares (CDF) son células dotadas de prolongaciones membranarias, que se encuentran presentes entremezcladas en el interior de unos grupos especializados de linfocitos B activados, llamados centros germinales, en los folículos linfáticos de los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfáticos de las mucosas. Las CDF no derivan de ningún precursor situado en la médula ósea ni tampoco tienen nada que ver con las células dendríticas encargadas de presentar los antígenos a los linfocitos T. Las CDF atrapan los antígenos que están formando complejos con los anticuerpos o con los productos del complemento, y los dejan expuestos sobre su superficie para que los reconozcan los linfocitos B. Este fenómeno es importante para seleccionar los linfocitos B activados cuyos receptores del antígeno se unen a aquellos antígenos exhibidos con una afinidad alta (véase capítulo 10).

ANATOMÍA Y FUNCIONES DE LOS TEJIDOS LINFÁTICOS

Con el fin de optimizar las interacciones celulares necesarias durante las fases de reconocimiento y activación de cualquier respuesta inmunitaria específica, los linfocitos y las CPA están localizados y concentrados en unos tejidos u órganos bien delimitados desde el punto de vista anatómico, que también representan aquellos puntos a donde se transportan los antígenos extraños para concentrarlos. Esta compartimentación anatómica no es fija, porque, tal como explicaremos más adelante en este mismo capítulo, muchos linfocitos recirculan y sufren un intercambio constante entre la circulación y los tejidos.

Los tejidos linfáticos se dividen en órganos generadores, también llamados órganos linfáticos primarios, donde los linfocitos expresan por primera vez los receptores del antígeno y adquieren su madurez fenotípica y funcional, y órganos periféricos, también llamados órganos linfáticos secundarios, donde se ponen en marcha y progresan las respuestas linfocíticas a los antígenos extraños (véase figura 3-2). Dentro de los órganos linfáticos generadores de los mamíferos adultos figuran la médula ósea, donde nacen todos los linfocitos y maduran los linfocitos B, y el timo, donde maduran los linfocitos T y alcanzan su estadio de competencia funcional. Los órganos y los tejidos linfáticos periféricos abarcan los ganglios linfáticos, el bazo, el sistema inmunitario cutáneo y el de las mucosas. Además, en el tejido conjuntivo y prácticamente en todos los órganos, excepto en el sistema nervioso central, aparecen otros agregados linfocíticos mal definidos.

Médula ósea

La médula ósea es el lugar donde se generan todas las células sanguíneas circulantes en el adulto, incluidos los linfocitos inmaduros, y donde ocurren los primeros fenómenos correspondientes a la maduración de los linfocitos B. Al principio del desarrollo fetal, la generación de todas las células de la sangre, llamada **hematopoyesis** (figura 3-6), tiene lugar en unos islotes sanguíneos pertenecientes al saco vitelino y en el mesénquima paraaórtico, y más tarde sucede en el hígado y en el bazo. La médula ósea asume esta función gradualmente, cada vez más en el caso de la que ocupa los huesos planos, de manera que, al llegar la pubertad, la hematopoyesis sucede sobre todo en el esternón, las vértebras, los huesos iliacos y las costillas. La médula roja que está presente en dichos huesos consta de un entramado reticular espongiforme situado entre unas trabéculas alargadas. Los espacios que quedan entre esta malla están llenos de adipocitos, fibroblastos del estroma y precursores de las células sanguíneas. Estos precursores maduran y salen a través de la densa red de senos vasculares para alcanzar los vasos de la circulación. Cuando la médula ósea está lesionada o cuando una demanda excepcional se impone sobre la producción de células sanguíneas nuevas, el hígado y el bazo pueden incorporarse como zonas para la hematopoyesis extramedular.

Todas las células sanguíneas surgen a partir de una **célula troncal hematopoyética** común cuya diferenciación queda asignada a una estirpe concreta (es decir, eritrocítica, megacariocítica, granulocítica, monocítica y linfocítica) (véase figura 3-6). Las células troncales carecen de aquellos marcadores presentes en las células sanguíneas diferenciadas, y en su lugar expresan dos proteínas llamadas CD34 y antígeno 1 de las células progenitoras (Sca-1). Estos marcadores se emplean para identificarlas y enriquecer de células troncales las suspensiones de la médula ósea o de las células de la sangre periférica utilizadas en cualquier trasplante pensado para reconstituir el sistema hematopoyético. Las

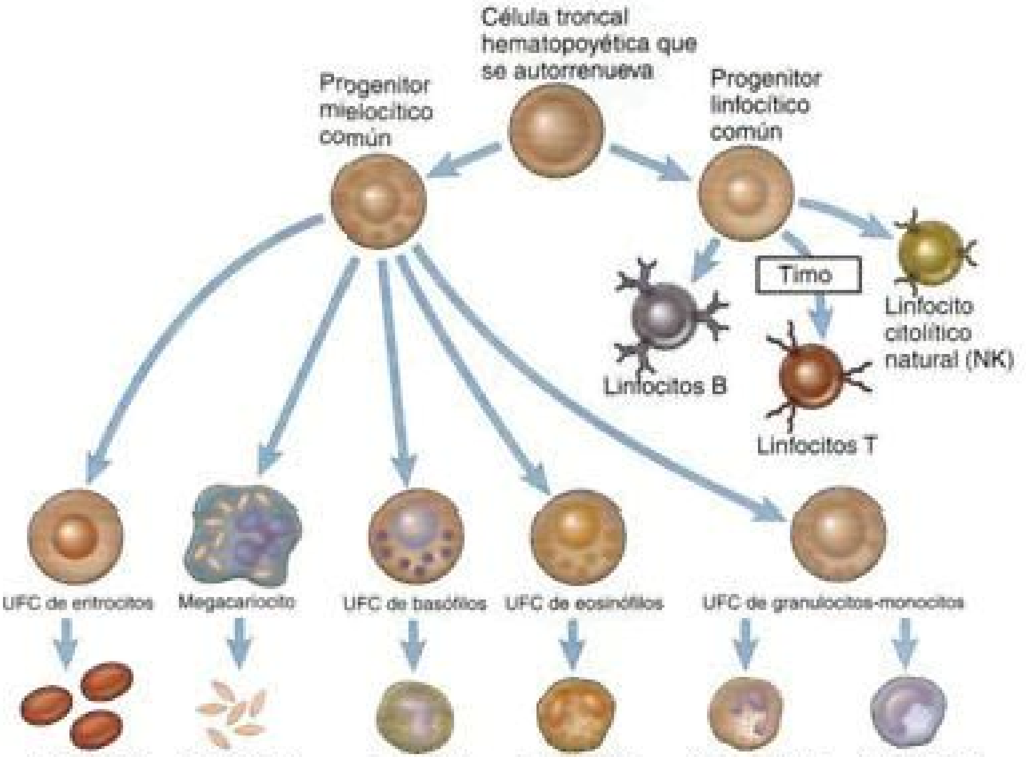

Célula troncal hematopoyética que se autorrenueva
Progenitor mielocítico común
Progenitor linfocítico común
Timo
Linfocitos B
Linfocito citolítico natural (NK)
Linfocitos T
UFC de eritrocitos
Megacariocito
UFC de basófilos
UFC de eosinófilos
UFC de granulocitos-monocitos
Eritrocitos
Plaquetas
Basófilos
Eosinófilos
Neutrófilos
Monocitos

FIGURA 3-6 Hematopoyesis. El desarrollo de las diversas estirpes de células sanguíneas queda representado en este «árbol hematopoyético». Las funciones que cumplen las citocinas en la hematopoyesis quedan recogidas en la figura 12-15 del capítulo 12. UFC, unidad formadora de colonias.

citocinas estimulan la proliferación de las células troncales en la médula ósea y su maduración. Muchas de estas sustancias reciben el nombre de factores estimuladores de colonias porque en un principio se las sometió a estudio debido a su capacidad para estimular el crecimiento y el desarrollo de diversas colonias leucocíticas o eritrocíticas a partir de las células medulares. En el capítulo 12 se explican estas moléculas. Las células del estroma y los macrófagos producen citocinas hematopoyéticas en la médula ósea, lo que crea el ambiente adecuado para la hematopoyesis a un nivel local. También se sintetizan en los linfocitos T estimulados por antígenos y en los macrófagos activados por citocinas o por microbios, lo que proporciona un mecanismo para reponer los leucocitos que pudieran haberse consumido durante las reacciones inmunitarias e inflamatorias.

Aparte de autorrenovar las células troncales y su descendencia en proceso de diferenciación, la médula contiene numerosas células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Estas células se generan en los tejidos linfáticos periféricos a raíz de la estimulación antigénica de los linfocitos B, y a continuación emigran hacia la médula, donde pueden vivir y seguir produciendo anticuerpos durante muchos años. Algunos linfocitos T de memoria tienen una vida prolongada y también emigran hacia la médula ósea para residir en ella.

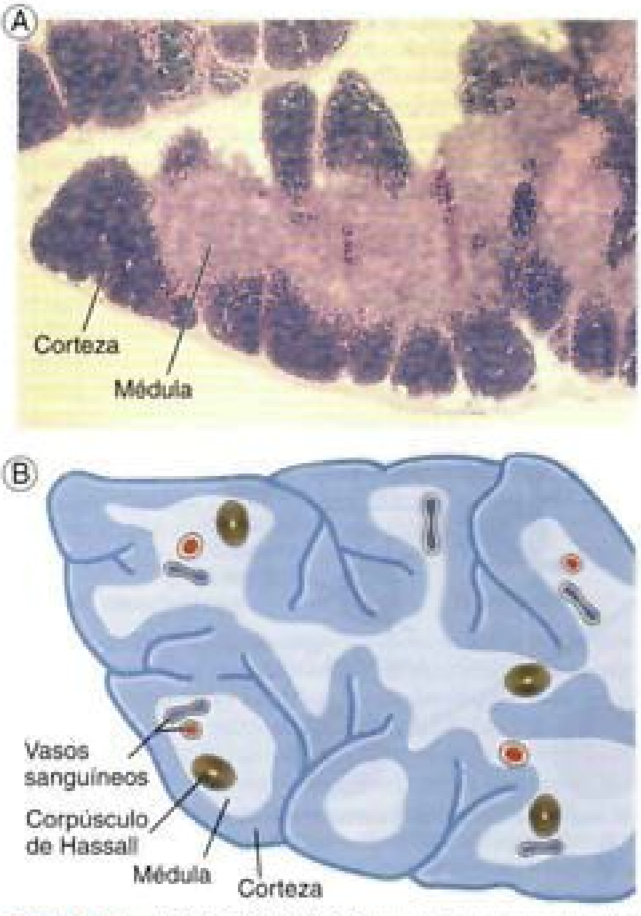


FIGURA 3-7 **Aspecto del timo. A.** Fotografía de microscopio óptico de un lóbulo del timo que muestra la corteza y la médula. Las células teñidas de azul son los linfocitos T en desarrollo, llamados timocitos. (Por cortesía del Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.) **B.** Dibujo esquemático del timo que representa una porción de un lóbulo dividido en múltiples lobulillos por trabéculas fibrosas.

Timo

El timo es el lugar de maduración de los linfocitos T. El timo es un órgano bilobulado situado en la región anterior del mediastino. Cada lóbulo está dividido en múltiples lobulillos por unos tabiques fibrosos, y cada lobulillo consta de una corteza externa y una médula interna (figura 3-7). La corteza contiene una acumulación densa de linfocitos T, mientras que la médula presenta una tinción más clara y se encuentra mucho menos poblada por estas células. Salpicadas por todo el timo hay unas células epiteliales de carácter no linfático, cuyo citoplasma es abundante, así como células dendríticas y macrófagos derivados de la médula ósea. En su porción medular existen unas estructuras llamadas corpúsculos de Hassall, que están compuestas por espirales de células epiteliales muy apretadas que pueden representar restos de células en degeneración. El timo posee un riego vascular copioso y unos vasos linfáticos eferentes que vierten hacia los ganglios linfáticos mediastínicos. Su origen está en unas invaginaciones ectodérmicas existentes a la altura del cuello y el tórax embrionarios en desarrollo, donde forman unas estructuras denominadas hendiduras faríngeas. Los hombres con el síndrome de DiGeorge sufren una deficiencia de los linfocitos T debida a las mutaciones que afectan a los genes necesarios para el desarrollo del timo. En las cepas de ratones «desnudos», cuyo uso está muy difundido en la investigación inmunológica, la presencia de una mutación en el gen encargado de codificar un factor de transcripción ocasiona un fallo en la diferenciación de ciertos tipos de células epiteliales necesarias para el desarrollo normal del timo y de los folículos pilosos. Por consiguiente, estos ratones carecen de linfocitos T y de pelo (véase capítulo 20).

Los linfocitos del timo, también llamados **timocitos,** son linfocitos T que atraviesan diversas fases de su maduración. Por regla general, las células más inmaduras de la estirpe T llegan a la corteza tímica a través de los vasos sanguíneos. Su maduración comienza a este nivel, y a medida que avanza, los timocitos emigran hacia la médula, por lo que esta es una zona que contiene linfocitos T básicamente maduros. Sólo los linfocitos T maduros abandonan el timo y entran en la sangre y los tejidos linfáticos periféricos. En el capítulo 8 se describen los detalles sobre la maduración de estos timocitos.

Ganglios linfáticos y sistema linfático

El transporte de los antígenos hacia los ganglios linfáticos tiene lugar básicamente a través de los vasos linfáticos. La piel, los epitelios y los órganos parenquimatosos contienen numerosos capilares linfáticos que absorben y extraen líquido de los espacios existentes entre las células de los tejidos (y que está compuesto por un filtrado del plasma) (figura 3-8). El líquido intersticial absorbido, llamado **linfa,** avanza por los capilares linfáticos hacia unos vasos linfáticos que convergen entre sí, siempre cada vez mayores. Finalmente, acaban por confluir en unos vasos linfáticos aferentes que vierten su contenido en los senos subcapsulares de los ganglios linfáticos. Los vasos linfáticos que transportan la linfa hacia un ganglio linfático se designan como aferentes, y los que la descargan desde el ganglio son los eferentes. Al estar conectados mutuamente en serie a lo largo de los linfáticos, un vaso eferente que salga de un ganglio puede funcionar como aferente para otro. El vaso linfático eferente que se encuentra en el extremo de una cadena de ganglios linfáticos se reúne con otros vasos linfáticos, y por fin culmina en un gran

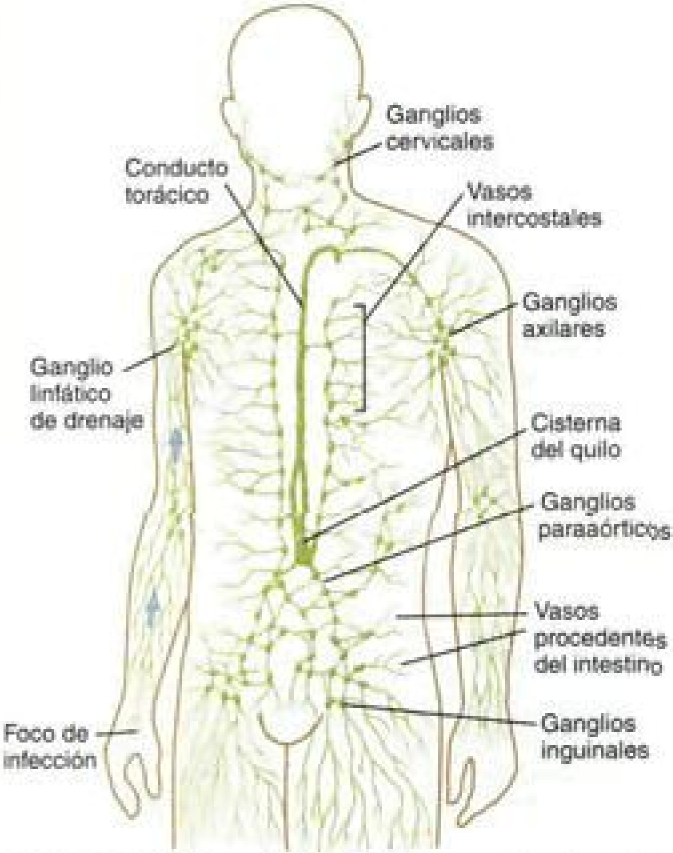


FIGURA 3-8 **El sistema linfático.** Están representados los principales vasos linfáticos y grupos de ganglios linfáticos. Los antígenos capturados en un foco infeccioso se transportan hasta el ganglio linfático de drenaje, donde se pone en marcha la respuesta inmunitaria.

vaso linfático denominado conducto torácico. La linfa procedente del conducto torácico desemboca en la vena cava superior, y así el líquido regresa al torrente circulatorio. En condiciones normales, todos los días se devuelven a la circulación unos 2 l de linfa, y una alteración del sistema linfático puede dar lugar a un edema tisular en poco tiempo.

El sistema linfático tiene a su cargo básicamente la función de reunir los antígenos desde sus puertas de entrada y llevarlos hasta los ganglios linfáticos. Lo más frecuente es que los microorganismos penetren en el organismo por la piel, por el tubo digestivo y por las vías respiratorias. Todos estos tejidos se encuentran tapizados por unos epitelios que contienen células dendríticas y drenan a través de vasos linfáticos. Las células dendríticas capturan ciertos antígenos microbianos y penetran en los vasos linfáticos. Otros antígenos llegan a los linfáticos sin que los transporte ninguna célula. Además, los mediadores solubles de la inflamación producidos en los focos infecciosos, como las quimiocinas, también se incorporan a los linfáticos. Los ganglios linfáticos están interpuestos a lo largo de estos vasos y actúan como filtros que sirven para muestrear la linfa antes de que llegue a la sangre. De este modo, se produce el transporte de los antígenos capturados en sus puertas de entrada hasta los ganglios linfáticos, y también se emiten señales moleculares de inflamación hacia estos ganglios linfáticos de drenaje.

La linfa llega a los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos aferentes situados en el seno subcapsular, y a continuación salen de este seno las células dendríticas procedentes de los tejidos y contenidas en la linfa, para entrar en la paracorteza. En su nueva ubicación, pueden presentar los antígenos derivados de los tejidos a los linfocitos T vírgenes y poner en marcha las respuestas de la inmunidad adaptativa (véase capítulo 6). No se conocen del todo aquellos mecanismos por los que las células dendríticas acceden a la paracorteza. Parte de la linfa procedente del seno subcapsular resulta canalizada a través de unos conductos especializados que atraviesan la zona paracortical de los linfocitos T en su trayecto hacia las VEA (figura 3-9B). Estos conductos están organizados alrededor de unas fibras reticulares que contienen colágeno y se encuentran delimitados por unas moléculas de la matriz similares a la membrana basal y por una vaina de células especializadas llamadas células reticulares fibroblásticas. Las células dendríticas que residen en los ganglios linfáticos también se asocian íntimamente a los conductos. El sistema de conductos cumple diversas funciones. Proporciona un camino directo para la liberación de las quimiocinas producidas en los tejidos inflamados que la linfa ha transportado hasta las VEA, como CCL2, donde contribuyen a regular la atracción de los leucocitos por los ganglios linfáticos. El revestimiento especializado de este conducto sirve como barrera selectiva de filtración, y no deja pasar a las zonas de los linfocitos T en el ganglio más que a ciertas moléculas dotadas de un tamaño o de unas propiedades químicas determinadas. Las células dendríticas residentes que tapizan los conductos toman muestras de los antígenos proteínicos transportados en su interior que van desligados de las células, para su posterior procesamiento y presentación a los linfocitos T en la paracorteza adyacente.

En los ganglios linfáticos comienzan las respuestas de la inmunidad adaptativa a los antígenos que hayan penetrado a través de los epitelios o que estén presentes en los tejidos. Los ganglios linfáticos son pequeños órganos nodulares situados a lo largo de los conductos linfáticos por todo el organismo. Cualquier ganglio linfático consta de una corteza externa y una médula interna. Tal como se describió antes, cada ganglio está rodeado por una cápsula fibrosa perforada por numerosos linfáticos aferentes, que vierten la linfa en un seno subcapsular o marginal (figura 3-9). Su contenido se filtra a través de la corteza en su trayecto hacia el seno medular, y sale del ganglio por el vaso linfático eferente localizado en el hilio. Bajo el seno capsular, la corteza externa presenta unos agregados celulares llamados folículos. En algunos casos, poseen unas áreas centrales denominadas **centros germinales,** que manifiestan un aspecto claro mediante las tinciones histológicas de uso habitual. Los folículos desprovistos de centros germinales reciben el nombre de folículos primarios, y si los tienen se denominan folículos secundarios. La corteza que rodea a los folículos se llama corteza parafolicular o paracorteza, y está organizada en cordones, unas regiones que contienen fibras reticulares, linfocitos, células dendríticas y fagocitos mononucleares, todos dispuestos en torno a los sinusoides linfáticos y vasculares. Muchas veces los linfocitos están cerca de las CPA de estos cordones, pero los desplazamientos de estas células entre sí son apreciables. La médula queda interna a la corteza, y consta de unos cordones medulares separados por unos senos que adoptan una ordenación laberíntica y desembocan en los conductos de las células reticulares fibroblásticas y, por último, en un seno medular principal. Estos cordones medulares se encuentran poblados de macrófagos y células plasmáticas. La sangre llega a un ganglio linfático a través de una arteria que penetra por el hilio para ramificarse en sus capilares a la altura de la corteza externa, y abandona el ganglio por una sola vena que sale por el hilio.

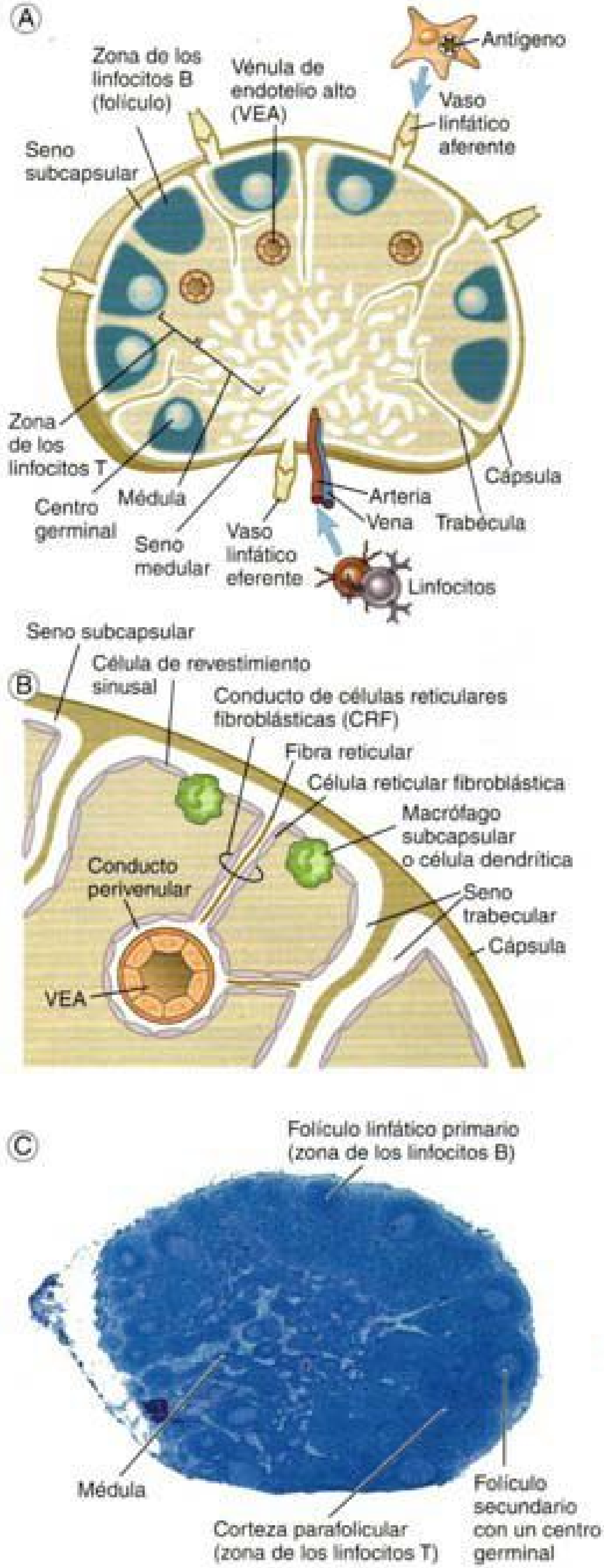

A
Antígeno
Zona de los linfocitos B (folículo)
Vénula de endotelio alto (VEA)
Vaso linfático aferente
Seno subcapsular
Zona de los linfocitos T
Centro germinal
Médula
Seno medular
Vaso linfático eferente
Arteria
Vena
Cápsula
Trabécula
Linfocitos
Seno subcapsular
B
Célula de revestimiento sinusal
Conducto de células reticulares fibroblásticas (CRF)
Fibra reticular
Célula reticular fibroblástica
Macrófago subcapsular o célula dendrítica
Conducto perivenular
Seno trabecular
Cápsula
VEA
C
Folículo linfático primario (zona de los linfocitos B)
Médula
Corteza parafolicular (zona de los linfocitos T)
Folículo secundario con un centro germinal

FIGURA 3-9 Aspecto de un ganglio linfático. A. Dibujo esquemático de un ganglio linfático para representar las zonas que contienen abundantes linfocitos T y B y las vías de entrada seguidas por los linfocitos y los antígenos (uno aparece tras su captura por una célula dendrítica). **B.** Esquema sobre la microanatomía de un ganglio linfático, que recoge la vía de drenaje para la linfa desde el seno subcapsular, a través de los conductos de las células fibrorreticulares, hasta el conducto perivenular alrededor de la VEA. **C.** Fotografía de microscopio óptico de un ganglio linfático, que ofrece las zonas de los linfocitos T y B. (Por cortesía del Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Los diferentes tipos de linfocitos presentes en los ganglios linfáticos quedan restringidos en distintas regiones de la corteza (figura 3-10). Los folículos de los ganglios linfáticos son las zonas de los linfocitos B. Los folículos primarios contienen básicamente linfocitos B vírgenes maduros. Los centros germinales surgen a raíz de la estimulación antigénica. Representan unos lugares de notable proliferación para los linfocitos B, donde ocurre la selección de aquellas células que producen anticuerpos de afinidad alta, y la generación de los linfocitos B de memoria. Las prolongaciones de las CDF quedan interdigitadas entre sí para forman una densa malla reticular en estos centros germinales. Los linfocitos T están situados básicamente debajo de los folículos y en una posición más central, ocupando los cordones paracorticales. La mayoría (~70%) de estas células son linfocitos T cooperadores $CD4^+$, entremezclados con una cantidad relativamente escasa de linfocitos T $CD8^+$. Estas proporciones pueden cambiar tremendamente en el curso de una infección. Por ejemplo, durante una virosis puede observarse un notable ascenso de los linfocitos T $CD8^+$. Las células dendríticas también se hallan concentradas en la paracorteza de los ganglios linfáticos.

La separación anatómica entre las diversas clases de linfocitos en las distintas zonas del ganglio depende de las citocinas (véase figura 3-10). Los linfocitos T y B vírgenes llegan al ganglio a través de una arteria. Estas células abandonan la circulación y penetran en el estroma ganglionar por unos vasos especializados llamados vénulas de endotelio alto (VEA, descritas con mayor detalle más adelante), que se encuentran situados en el centro de los cordones corticales. Los linfocitos T vírgenes expresan un receptor denominado CCR7 que se une a las quimiocinas CCL19 y CCL21 producidas en las zonas de los linfocitos T dentro del ganglio linfático. Las **quimiocinas** (citocinas quimiotácticas) forman una amplia familia de proteínas de 8 a 10 kDa que participan en una gran variedad de funciones relacionadas con la motilidad celular durante el desarrollo, así como en el mantenimiento de la arquitectura tisular y en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Las quimiocinas ejercen sus efectos biológicos después de unirse a sus receptores correspondientes, que están presentes en la superficie celular ligados a la proteína G, y se encuentran vinculados a diversas vías transmisoras de señales. Las propiedades generales de las quimiocinas y sus receptores se explican con detalle en el capítulo 12. Tanto CCL19 como CCL21 atraen a los linfocitos T vírgenes hacia la zona de los linfocitos T. Las células dendríticas también expresan CCR7, y esta es la razón de que emigren a la misma región ganglionar que los linfocitos T vírgenes (véase capítulo 6). Los linfocitos B vírgenes expresan otro receptor de quimiocinas distinto, CXCR5, que reconoce la quimiocina CXCL13 producida únicamente en los folículos. Por tanto, estas células resultan atraídas hacia los folículos, que constituyen las zonas de los linfocitos B den-

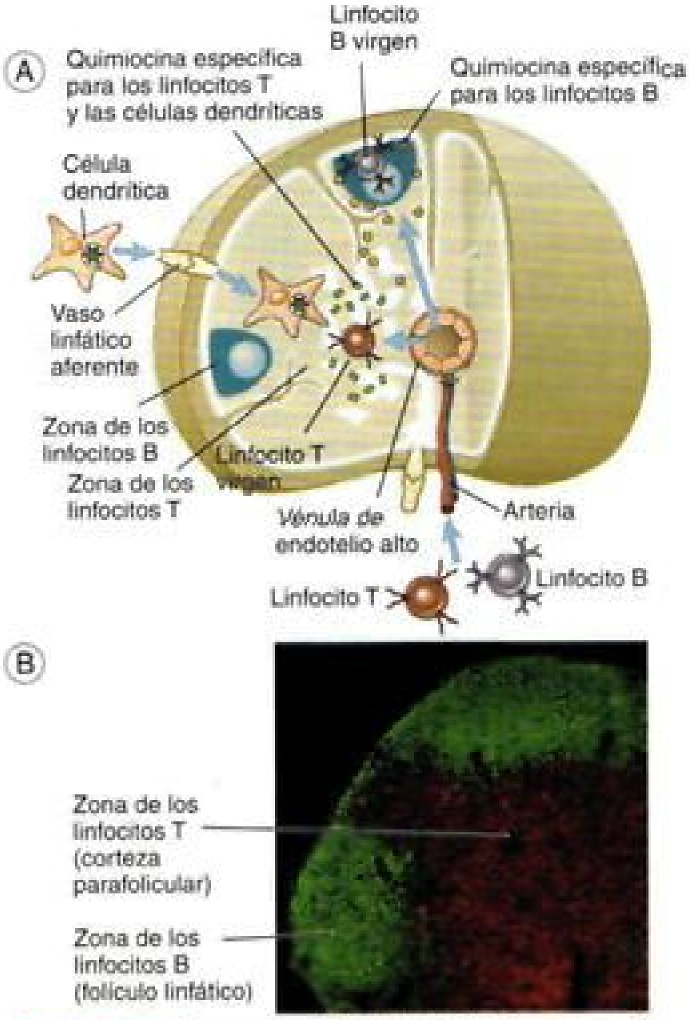

A
Linfocito B virgen
Quimiocina específica para los linfocitos T y las células dendríticas
Quimiocina específica para los linfocitos B
Célula dendrítica
Vaso linfático aferente
Zona de los linfocitos B
Linfocito T virgen
Zona de los linfocitos T
Vénula de endotelio alto
Arteria
Linfocito T
Linfocito B
B
Zona de los linfocitos T (corteza parafolicular)
Zona de los linfocitos B (folículo linfático)

FIGURA 3-10 Separación de los linfocitos B y T en un ganglio linfático. A. El dibujo esquemático muestra la vía por la que emigran los linfocitos T y B vírgenes hacia las diversas regiones de un ganglio linfático. Los linfocitos entran a través de una arteria y llegan a una VEA, representada según su corte transversal, para que sus formas indiferenciadas se vean arrastradas hacia las distintas áreas del ganglio por las quimiocinas producidas en ellas capaces de realizar una unión selectiva con el tipo celular correspondiente. También se muestra la migración de las células dendríticas, que recogen los antígenos en sus puntos de entrada, llegan a través de los vasos linfáticos aferentes y emigran hacia las zonas ganglionares cargadas de linfocitos T. **B.** En este corte de un ganglio linfático, los linfocitos B, situados en los folículos, aparecen teñidos de verde; los T, que ocupan la corteza parafolicular, están de color rojo. El método utilizado para marcar estas células se denomina inmunofluorescencia (véase apéndice III para consultar sus detalles). (Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis.) En el bazo también se observa la separación anatómica entre los linfocitos T y B (véase figura 3-11).

tro de los ganglios linfáticos. También interviene otra citocina llamada linfotoxina, al estimular la producción de CXCL13, sobre todo en los folículos. Numerosos estudios con ratones han comprobado las funciones de las diversas citocinas encargadas de dirigir el movimiento de los linfocitos en los órganos linfáticos, así como de la formación de estos órganos.

- Los ratones que carecen de la forma membranaria de la citocina linfotoxina (LTβ) o del receptor de la LTβ por tener inactivados sus genes, manifiestan una ausencia de ganglios linfáticos periféricos y una acusada desorganización en la arquitectura del bazo, borrándose la separación entre los linfocitos B y los T.
- La hiperexpresión de linfotoxina o del factor de necrosis tumoral (TNF) en un órgano, debida a un transgén en los animales de experimentación o a raíz de una inflamación crónica en el hombre, puede conducir a la formación en su interior de unas estructuras similares a los ganglios linfáticos que contienen folículos de linfocitos B con CDF y áreas cargadas de linfocitos T interfoliculares con células dendríticas maduras.
- Los ratones con el gen del CXCR5 inactivado están desprovistos de las zonas de los linfocitos B en sus ganglios linfáticos y en el bazo. Análogamente, si el que está inactivado es el gen del CCR7, no existen las zonas de los linfocitos T.

La separación anatómica entre los linfocitos T y B garantiza un estrecho contacto de cada población de linfocitos con las CPA oportunas (es decir, los linfocitos T con las células dendríticas y los B con las CDF). Además, debido a esta división tan precisa, se mantiene el aislamiento entre las poblaciones de los linfocitos B y T hasta que llegue el momento de producirse su interacción funcional. Tal como veremos en el capítulo 10, después de quedar estimulados por los antígenos, los linfocitos T y B pierden sus restricciones anatómicas habituales y comienzan a emigrar en pos de su encuentro mutuo. Los linfocitos T activados pueden dirigirse hacia los folículos para colaborar con los linfocitos B o salir del ganglio y penetrar en la circulación, mientras que los linfocitos B activados avanzan hacia los centros germinales y, después de su diferenciación en células plasmáticas, están en condiciones de alojarse en la médula ósea.

Bazo

El bazo es un lugar fundamental para las respuestas inmunitarias contra los antígenos transportados por la sangre. El bazo, un órgano que pesa unos 150 g en el adulto, está situado en el abdomen a nivel del hipocondrio izquierdo. La irrigación le llega a través de la única arteria esplénica, que perfora su cápsula al entrar por el hilio y se divide en unas ramas cada vez más pequeñas, que permanecen rodeadas por trabéculas fibrosas como medio de protección y de apoyo (figura 3-11). Las regiones del bazo repletas de linfocitos, que reciben el nombre de pulpa blanca, están dispuestas en torno a las ramas de estos vasos, denominados arterias centrales. La arquitectura de la pulpa blanca es análoga en su organización a los ganglios linfáticos, con una separación entre las zonas de los linfocitos T y B. En el bazo del ratón, las arterias centrales se encuentran rodeadas por unos manguitos de linfocitos, que la mayoría de las veces son linfocitos T. Debido a su ubicación anatómica, los morfólogos llaman a estas áreas **vainas linfáticas periarteriolares.** Asimismo, varias ramas más pequeñas nacidas en cada arteriola central atraviesan las vainas linfáticas periarteriolares y desembocan en un seno vascular llamado **seno marginal.** Los folículos llenos de linfocitos B ocupan el espacio que queda entre el seno marginal y la vaina periarteriolar. Por fuera del seno marginal existe una región visible denominada **zona marginal,** que forma el límite externo de la pulpa blanca y está poblada de linfocitos B y macrófagos especializados. Los linfocitos B de esta zona tienen unas propiedades funcionales distintas a los del folículo y reciben el nom-

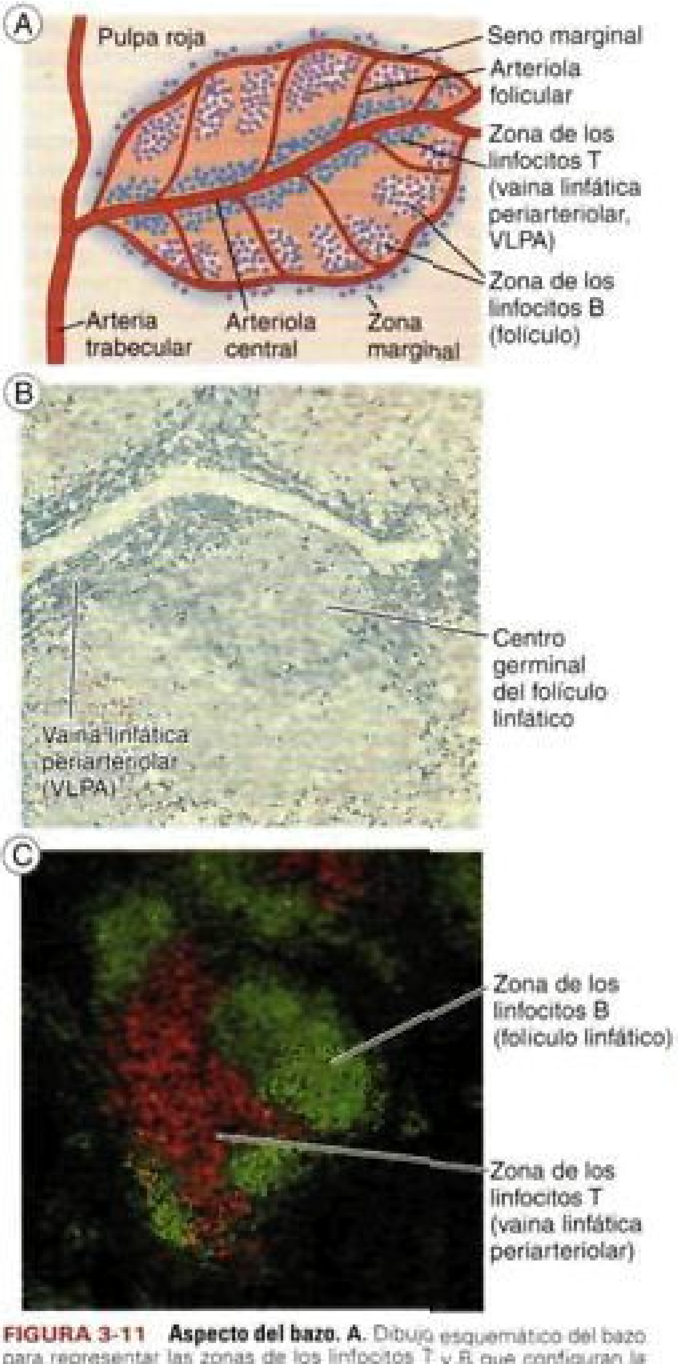

A
Pulpa roja
Seno marginal
Arteriola folicular
Zona de los linfocitos T (vaina linfática periarteriolar, VLPA)
Zona de los linfocitos B (folículo)
Arteria trabecular
Arteriola central
Zona marginal
B
Centro germinal del folículo linfático
Vaina linfática periarteriolar (VLPA)
C
Zona de los linfocitos B (folículo linfático)
Zona de los linfocitos T (vaina linfática periarteriolar)

FIGURA 3-11 **Aspecto del bazo. A.** Dibujo esquemático del bazo para representar las zonas de los linfocitos T y B que configuran la pulpa blanca. **B.** Microfotografía de un corte de bazo humano que muestra una arteria trabecular con su vaina linfática periarteriolar adyacente y un folículo linfático con un centro germinal. Alrededor de estas áreas está la pulpa roja, llena de sinusoides vasculares. **C.** Demostración inmunohistoquímica de las zonas de los linfocitos T y B *en el bazo, ofrecida mediante un corte transversal de la región que* rodea a una arteriola. Los linfocitos T de la vaina linfática periarteriolar están teñidos de rojo y los B del folículo lo están de verde. (Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota.)

bre de linfocitos B de la zona marginal. La arquitectura de la pulpa blanca es más complicada en el hombre que en el ratón, y se divide en unas zonas marginales interna y externa, más una zona perifolicular. La separación que deja confinados a los linfocitos T en las vainas linfáticas periarteriolares y a los linfocitos B en los folículos y las zonas marginales constituye un proceso claramente regulado, que depende de la producción de diversas citocinas y quimiocinas por las células del estroma situadas en estas diversas regiones, lo que está en consonancia con lo que sucede en los ganglios linfáticos. La quimiocina CXCL13 y su receptor CXCR5 son necesarios para la migración de los linfocitos B hacia los folículos, y la CCL19 y CCL21 y su receptor CCR7 lo son en el caso de los linfocitos T vírgenes en su camino hacia la vaina periarteriolar. La citocina linfotoxina estimula la producción de estas quimiocinas por parte de las células del estroma que no sean de carácter linfático.

La función de la pulpa blanca consiste en favorecer las respuestas de la inmunidad adaptativa frente a los antígenos transportados por la sangre. Estos antígenos son transportados al seno marginal por las células dendríticas circulantes, o los *macrófagos los ingieren en la zona marginal. La distribución* anatómica de las CPA, los linfocitos B y los T facilita las interacciones necesarias para elaborar una respuesta eficiente de la inmunidad humoral, tal como se comentará en el capítulo 10.

El bazo también es un filtro importante de la sangre. Parte de las ramas arteriolares de la arteria esplénica acaban finalmente en unos amplios sinusoides vasculares, diferentes a los senos marginales, provistos de una gran cantidad de eritrocitos, macrófagos, células dendríticas, unos pocos linfocitos y células plasmáticas, todos esparcidos entre ellos; este conjunto constituye la **pulpa roja.** Los sinusoides terminan en vénulas que vierten su contenido hacia la vena esplénica, el vaso que extrae la sangre del bazo hacia la circulación portal. Los macrófagos de la pulpa roja limpian la sangre de microbios, así como de hematíes alterados. El bazo es el principal lugar donde se produce la fagocitosis de los microbios cubiertos de anticuerpos (opsonizados). Las personas que carecen de este órgano son muy vulnerables a las infecciones por bacterias encapsuladas como los neumococos y los meningococos, porque, en condiciones normales, estos microorganismos se eliminan por opsonización y fagocitosis, función que queda cumplida de una manera insuficiente a falta del bazo.

Sistema inmunitario cutáneo

La piel contiene un sistema inmunitario cutáneo especializado que consta de linfocitos y CPA. La piel es el órgano más grande del cuerpo y representa una barrera física importante entre cualquier organismo y su medio externo. Además, forma parte activa de la defensa del huésped, por su capacidad para generar reacciones inmunitarias e inflamatorias locales y mantenerlas en el tiempo. Muchos antígenos extraños consiguen entrar en el cuerpo a través de la piel, y su tejido constituye el asiento de numerosas respuestas inmunitarias.

Las principales poblaciones celulares de la epidermis son los queratinocitos, los melanocitos, las células epidérmicas de Langerhans y los linfocitos T intraepiteliales (figura 3-12). Los queratinocitos producen varias citocinas que pueden tomar parte en *las reacciones de la inmunidad innata y en la inflamación* cutánea. Las células de Langerhans, situadas en la porción suprabasal de la epidermis, son las células dendríticas inmaduras del sistema inmunitario cutáneo. Forman un entramado casi continuo que crea las condiciones adecuadas para capturar los antígenos después de penetrar por la piel. Cuando las células de Langerhans tropiezan con un microbio, quedan activadas por la movilización de los receptores de tipo *toll* (capítulo 2). De este modo, pierden su adhesividad por la epidermis, entran en los vasos linfáticos, empiezan a expresar el receptor de quimiocinas CCR7 y emigran hacia las zonas de los linfocitos T en los ganglios linfáticos de drenaje, como

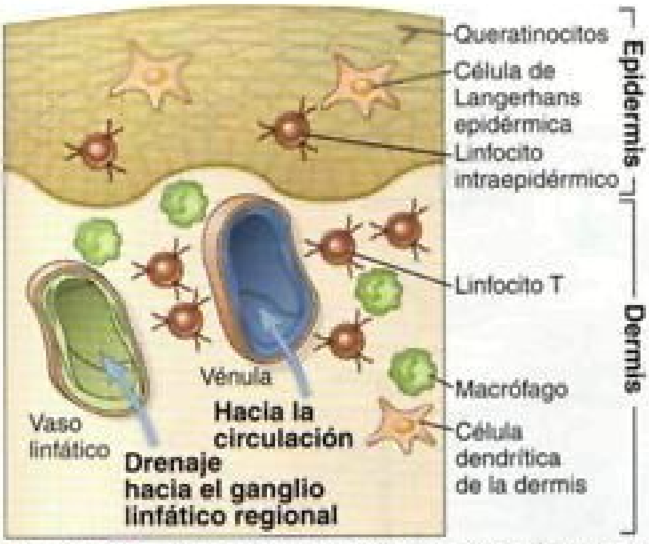

Queratinocitos
Célula de Langerhans epidérmica
Linfocito intraepidérmico
Epidermis
Linfocito T
Dermis
Vénula
Hacia la circulación
Vaso linfático
Drenaje hacia el ganglio linfático regional
Macrófago
Célula dendrítica de la dermis

FIGURA 3-12 Componentes celulares del sistema inmunitario cutáneo. Los principales componentes del sistema inmunitario cutáneo recogidos en este dibujo esquemático abarcan los queratinocitos, las células de Langerhans y los linfocitos intraepidérmicos, todos situados en la epidermis, y los linfocitos T y los macrófagos, localizados en la dermis.

reacción a las quimiocinas producidas en este punto. Las células de Langerhans también maduran hacia CPA eficientes. Este proceso se describe con mayor detalle en el capítulo 6.

Los linfocitos intraepidérmicos tan sólo suponen alrededor del 2% de los linfocitos asociados a la piel (el resto residen en la dermis), y la mayoría son linfocitos T CD8⁺. Los linfocitos T intraepidérmicos tienen la capacidad de expresar un conjunto más restringido de receptores del antígeno que los existentes en la mayor parte de los tejidos extracutáneos. En los ratones (y en algunas otras especies), muchos linfocitos intraepidérmicos son linfocitos T que expresan un tipo infrecuente de receptor del antígeno de los linfocitos T (RLT) formado por las cadenas γ y δ en vez de las más habituales α y β que componen estos receptores del antígeno en los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ (véase capítulo 7). Tal como explicaremos un poco más adelante, esto mismo sucede en los linfocitos intraepiteliales del intestino, lo que abre la posibilidad de que los linfocitos T $\gamma\delta$ puedan tener a su cargo, al menos en algunas especies, la misión exclusiva de reconocer los microbios presentes de forma habitual en las superficies epiteliales. Sin embargo, ni el tema de la especificidad ni el de las funciones de esta subpoblación de linfocitos T se encuentran aún resueltos con claridad.

La dermis, que está compuesta de tejido conjuntivo, contiene linfocitos T (CD4⁺ y CD8⁺) en los que predomina su localización perivascular, además de macrófagos dispersos. En su esencia, esto es algo parecido a lo que sucede en los tejidos conjuntivos de otros órganos. Los linfocitos T suelen expresar marcadores fenotípicos característicos de las células activadas o de memoria. No está claro si estas células residen de forma permanente en la dermis o si están meramente de paso entre los capilares sanguíneos y los linfáticos como parte de la recirculación que siguen los linfocitos T de memoria (descrita más adelante).

Sistema inmunitario de las mucosas

Las superficies mucosas del tubo digestivo y de las vías respiratorias están colonizadas por linfocitos y CPA que participan en las respuestas inmunitarias contra los antígenos ingeridos e inhalados. Al igual que en la piel, estos epitelios mucosos constituyen una barrera interpuesta entre los medios interno y externo y, por tanto, son un lugar de entrada importante para los microbios. Gran parte de nuestros conocimientos sobre la inmunidad de las mucosas están basados en los estudios realizados con el tubo digestivo (aspecto en el que se insiste a lo largo de la siguiente exposición). En comparación, es poco lo que se sabe acerca de las respuestas inmunitarias en la mucosa respiratoria, a pesar de que las vías respiratorias son una puerta de entrada fundamental para los antígenos. Sin embargo, parece probable que sus rasgos sean similares en todos los tejidos linfáticos de las mucosas.

En la mucosa del tubo digestivo existe una gran cantidad de linfocitos repartidos en tres regiones principales: dentro de su capa epitelial, salpicados por la lámina propia y organizados en grupos, como las **placas de Peyer,** a lo largo de esta última (figura 3-13). Las células de cada zona presentan unas características fenotípicas y funcionales distintas. La mayoría de los linfocitos intraepiteliales corresponden a linfocitos T. En el hombre, una gran parte son CD8⁺. En el ratón, más o menos el 50% de los linfocitos intraepiteliales expresan la forma $\gamma\delta$ del RLT, de modo parecido a lo que sucede en la piel. En el hombre, sólo alrededor del 10% de estos linfocitos intraepiteliales son células $\gamma\delta$, pero su proporción todavía es más alta que la cantidad observada entre los linfocitos T de otros tejidos. Tanto los linfocitos intraepiteliales que expresan el RLT $\alpha\beta$ como los que expresan el $\gamma\delta$ manifiestan una diversidad reducida de receptores del antígeno. Todos estos resultados respaldan la idea de que los linfocitos intraepiteliales de las mucosas presentan unos márgenes de especificidad escasos, cosa distinta a lo que sucede con la mayoría de los linfocitos T, y este repertorio restringido puede haberse desarrollado hasta reconocer los antígenos intraluminales que aparecen de forma habitual.

La lámina propia intestinal contiene una población de células mixta, entre las que se cuentan los linfocitos T, cuya mayoría pertenece al tipo CD4⁺, dotados del fenotipo de las células activadas. Es probable que los linfocitos T reconozcan al antígeno en primera instancia a nivel de los ganglios linfáticos mesentéricos de drenaje intestinal, respondan a su presencia y vuelvan a emigrar hacia el intestino para poblar la lámina propia. Este proceso guarda un parecido con el origen propuesto para los linfocitos T en la dermis de la piel. La lámina propia también posee una gran cantidad de linfocitos B activados y de células plasmáticas, así como macrófagos, células dendríticas, eosinófilos y mastocitos.

Aparte de los linfocitos dispersos, el sistema inmunitario de las mucosas también contiene tejidos linfáticos organizados, entre los cuales destacan sobre todos las placas de Peyer del intestino delgado. Al igual que los folículos linfáticos pertenecientes al bazo y a los ganglios linfáticos, las regiones centrales de estos folículos presentes en las mucosas forman zonas llenas de linfocitos B que suelen mostrar unos centros germinales. Las placas de Peyer también poseen un pequeño número de linfocitos T CD4⁺, sobre todo en las regiones interfoliculares. En los ratones adultos, entre el 50% y el 70% de los linfocitos situados en las placas de Peyer son de tipo B, y del 10% al 30% lo son T. Parte de las células epiteliales que las recubren son células M (membranarias) especializadas, que carecen de microvellosidades, manifiestan una pinocitosis activa y trasladan macromoléculas desde la luz intestinal hacia el tejido subepitelial por un mecanismo de transporte transepitelial denominado trans-

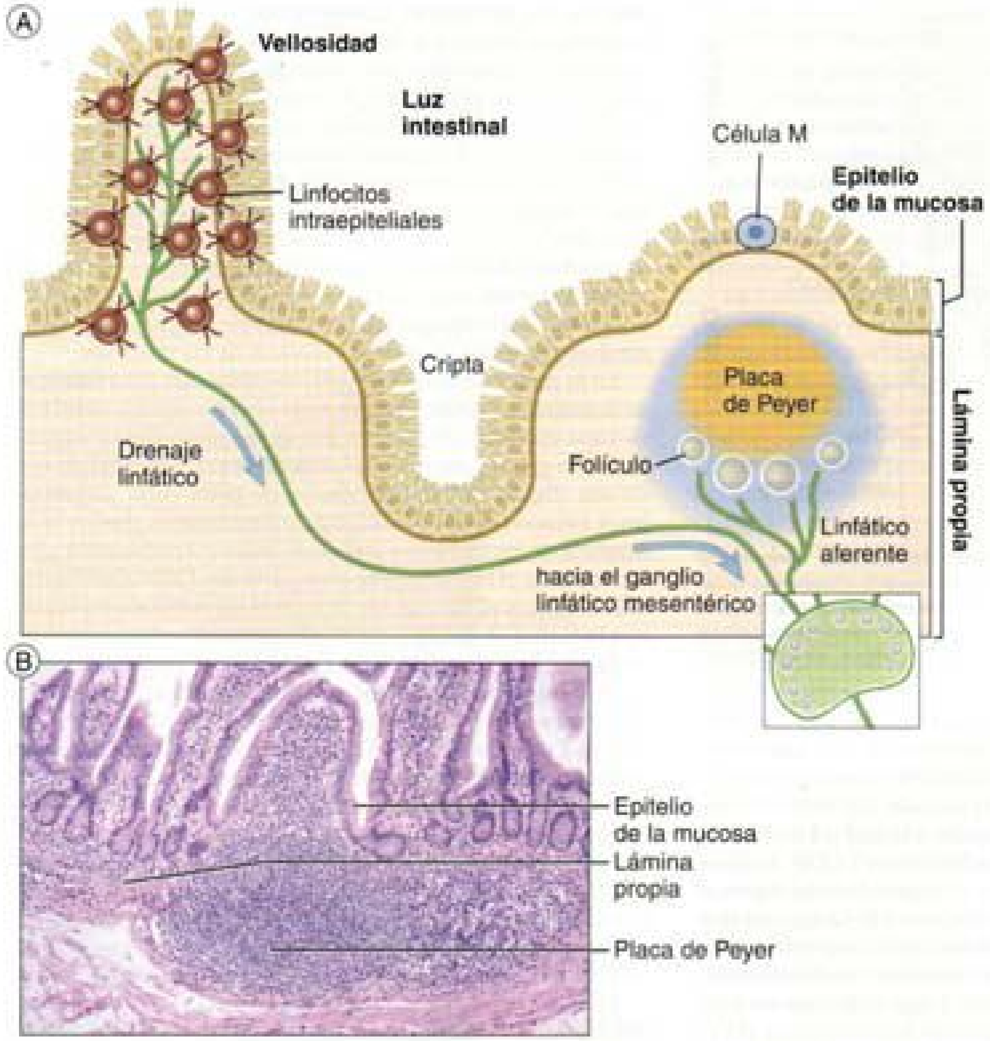


FIGURA 3-13 El sistema inmunitario de las mucosas. A. Dibujo esquemático de los componentes celulares que forman el sistema inmunitario de las mucosas en el intestino. **B.** Microfotografía del tejido linfático de las mucosas en el intestino humano. A lo largo de todo el tubo digestivo y de las vías respiratorias aparecen unos agregados similares de tejido linfático.

citosis. Así pues, se cree que desempeñan una función importante en la transferencia de los antígenos a las placas de Peyer. En el apéndice hay abundantes folículos semejantes a las placas de Peyer, que aparecen en menor cantidad a lo largo de una gran parte del tubo digestivo y de las vías respiratorias. Las amígdalas faríngeas también son otros folículos linfáticos de las mucosas análogos a las placas de Peyer. Debido al enorme tamaño de los tejidos mucosos, en condiciones normales albergan una gran proporción del total de los linfocitos que integran el organismo.

Las respuestas inmunitarias a los antígenos orales difieren en ciertos aspectos fundamentales de las respuestas emitidas frente a los antígenos presentes en otros lugares. Las dos diferencias más llamativas son los elevados niveles de producción del anticuerpos IgA asociados a los tejidos mucosos (véase capítulo 14) y la tendencia de la inmunización con antígenos proteínicos por vía oral a inducir tolerancia en vez de una activación de los linfocitos T (véase capítulo 11).

VÍAS Y MECANISMOS PARA LA RECIRCULACIÓN Y EL ALOJAMIENTO DE LOS LINFOCITOS

Los linfocitos están moviéndose constantemente por el torrente sanguíneo, los linfáticos, los tejidos linfáticos secundarios y los tejidos periféricos que no tengan este carácter, y sus distintas poblaciones funcionales manifiestan unos patrones de circulación diferentes a través de estos lugares (figura 3-14). Los linfocitos vírgenes pasarán desde el torrente circulatorio hacia los ganglios linfáticos, y a través de los vasos linfáticos vuelven a la circulación sanguínea muchas veces, hasta tropezar con un antígeno y efectuar su reconocimiento en el interior de un ganglio linfático. Este patrón de tránsito que siguen los linfocitos vírgenes, llamado **recirculación linfocítica,** permite la búsqueda a lo largo de todo el cuerpo de cualquier antígeno extraño por parte de la escasa proporción de linfocitos vírgenes que sean específicos frente a él. Los linfocitos que hayan reaccionado con ese antígeno y se encuentren diferenciados en células efectoras y de memoria dentro de los tejidos linfáticos secundarios pueden regresar al torrente sanguíneo y después emigrar hacia los focos infecciosos o inflamatorios surgidos en los tejidos periféricos (no linfáticos). Algunos subconjuntos de linfocitos efectores presentarán una migración preferente hacia un tejido particular, como la piel o el intestino. El proceso por el que una población determinada de linfocitos penetra selectivamente en los ganglios linfáticos o en unos tejidos pero no en otros se denomina **alojamiento** linfocítico. La existencia de diferentes patrones de alojamiento garantiza la llegada de los distintos subconjuntos de linfocitos a aquellos microambientes tisulares donde hagan falta para establecer las respuestas de la inmunidad adaptativa, sin derrocharlos en otras zonas

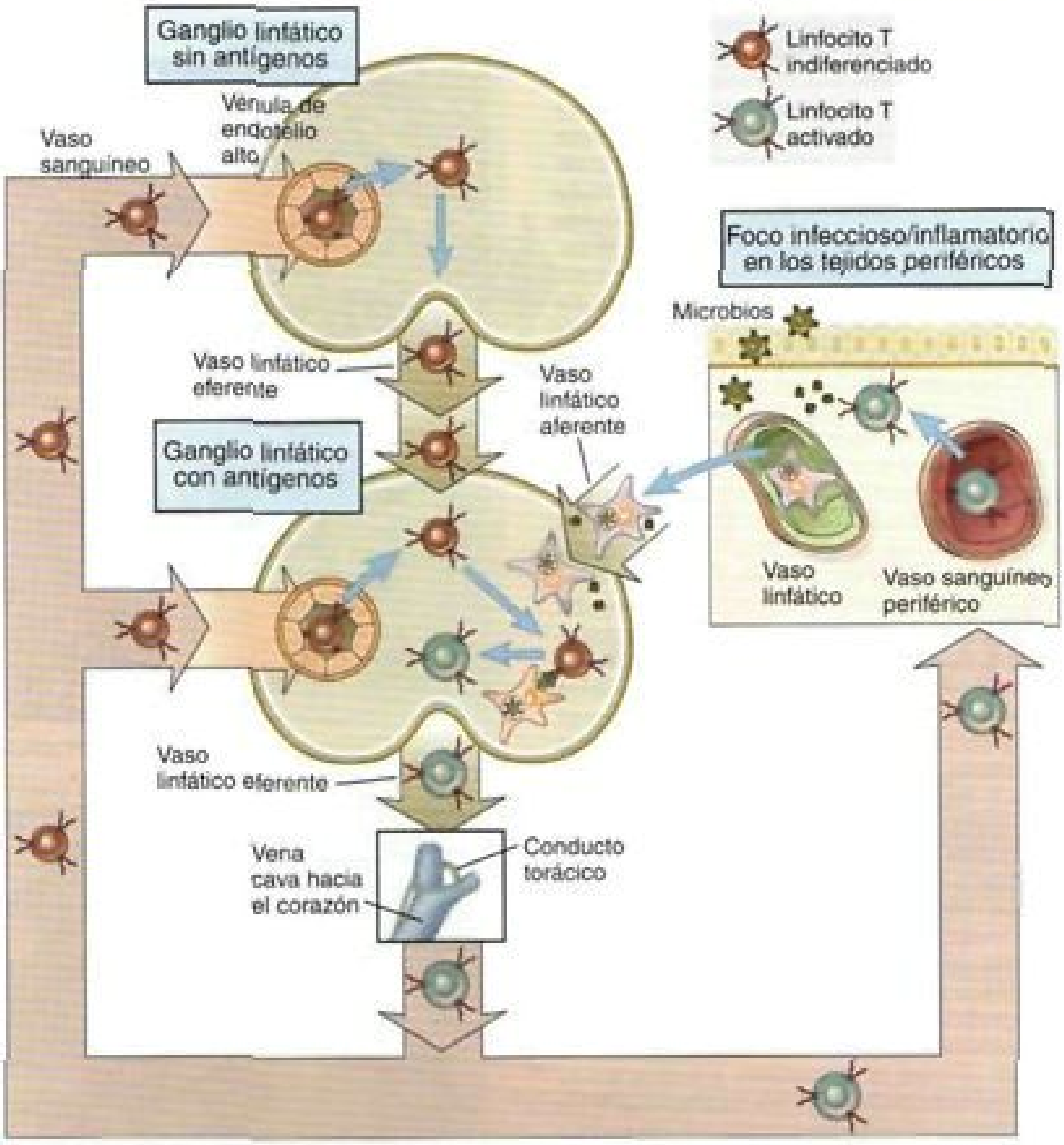

Ganglio linfático sin antígenos
Linfocito T indiferenciado
Linfocito T activado
Vénula de endotelio alto
Vaso sanguíneo
Foco infeccioso/inflamatorio en los tejidos periféricos
Microbios
Vaso linfático eferente
Vaso linfático aferente
Ganglio linfático con antígenos
Vaso linfático
Vaso sanguíneo periférico
Vaso linfático eferente
Vena cava hacia el corazón
Conducto torácico

FIGURA 3-14 **Vías de recirculación de los linfocitos T.** Los linfocitos T vírgenes abandonan la sangre y entran en los ganglios linfáticos por las VEA de un modo preferente. Las células dendríticas portadoras del antígeno penetran en el ganglio linfático a través de los vasos linfáticos. Si los linfocitos T lo reconocen, se activan y vuelven a la sangre por los linfáticos eferentes y por el conducto torácico, que vierte su contenido en la vena cava superior, llegan después al corazón y, por último, a la circulación arterial. Los linfocitos T efectores y de memoria salen de la sangre y acceden a los tejidos periféricos sobre todo a través de las vénulas en los focos inflamatorios. La recirculación por los demás órganos linfáticos periféricos aparte de los ganglios linfáticos no está representada.

donde tampoco servirían de nada. Más adelante describimos los mecanismos y las vías para la recirculación de los linfocitos y su alojamiento. Nuestra explicación hace hincapié en los linfocitos T porque se sabe mucho más sobre su movimiento a través de los tejidos que acerca de la recirculación de los linfocitos B.

Los mecanismos de migración seguidos por los linfocitos fuera de los vasos sanguíneos hacia las zonas extravasculares en los ganglios linfáticos o en los tejidos periféricos guardan un parecido básico a los que utilizan otros leucocitos al encaminarse hacia los focos inflamatorios, según se describe en el capítulo 2. Las moléculas de adhesión implicadas en este proceso abarcan las selectinas, las integrinas y los miembros de la superfamilia de las Ig. Muchas veces, aquellas que se expresan en los linfocitos reciben el nombre de receptores de alojamiento, y las que se fijan a ellos en las células endoteliales el de adresinas. Las quimiocinas repercuten sobre la adhesión de los linfocitos a las células endoteliales, así como en diversos aspectos de su movimiento a través de la pared vascular y del espacio extravascular. Aquellas que toman parte en la circulación de los linfocitos se producen en los órganos linfáticos secundarios de un modo constitutivo y pueden inducirse en los focos infecciosos. La adhesión a los componentes de la matriz extracelular en los tejidos y su desprendimiento de ellos determina el tiempo que los linfocitos quedan retenidos en un punto concreto fuera de los vasos antes de regresar a la sangre por los linfáticos.

Recirculación de los linfocitos T vírgenes entre la sangre y los órganos linfáticos secundarios

El alojamiento específico de los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos y en los tejidos linfáticos de las mucosas

tiene lugar a través de unas vénulas poscapilares especializadas, con la participación de varias moléculas de adhesión y quimiocinas diferentes. Los mecanismos de alojamiento son muy eficientes, y se traducen en un flujo neto de linfocitos a través de los ganglios linfáticos que llega hasta 25×10^9 células diarias (es decir, cada linfocito pasa por un ganglio una vez al día como promedio). La inflamación de los tejidos periféricos da origen a un aumento considerable de la llegada de linfocitos T a los ganglios linfáticos dedicados a vaciar el foco en cuestión, mientras que su salida por los linfáticos eferentes queda reducida transitoriamente. En el mecanismo de esta retención pasajera intervienen las citocinas del sistema inmunitario innato interferón α y β, que inhiben el funcionamiento del receptor de 1-fosfato de esfingosina 1 (S1P1), descrito más adelante. El resultado neto da un rápido ascenso de la cantidad de linfocitos T vírgenes que quedan detenidos en los ganglios linfáticos encargados de drenar un foco infeccioso o inflamatorio. Los antígenos se encuentran concentrados en los órganos linfáticos secundarios, como los ganglios linfáticos, los tejidos linfáticos de las mucosas y el bazo, donde las células dendríticas maduras proceden a su presentación, o sea, las CPA en mejores condiciones de poner en marcha las respuestas de los linfocitos T vírgenes. Por tanto, el movimiento de estas células a través de los órganos linfáticos secundarios potencia al máximo las posibilidades de que se produzca su encuentro específico con el antígeno y dé comienzo a una respuesta inmunitaria adaptativa.

Los linfocitos T vírgenes llegan a los tejidos linfáticos secundarios siguiendo el flujo sanguíneo arterial y abandonan la circulación para emigrar hacia el estroma de los ganglios linfáticos a través de unas vénulas poscapilares modificadas que se llaman **vénulas de endotelio alto**, tapizadas por unas células endoteliales abultadas (figura 3-15). Las VEA también están presentes en los tejidos linfáticos de las mucosas, como en las placas de Peyer intestinales, pero no así en el bazo. Sobre su superficie exhiben determinadas moléculas de adhesión y quimiocinas, que se comentan más adelante, como medio para efectuar el alojamiento selectivo únicamente de ciertas poblaciones de linfocitos. La adquisición y la conservación del fenotipo morfológico y molecular de las VEA depende de unos factores solubles presentes en la linfa. Además, para su desarrollo hacen falta algunas citocinas, como la linfotoxina. En realidad, las VEA pueden formarse en áreas extralinfáticas de inflamación crónica donde la producción de dichas citocinas se mantenga durante un período prolongado.

La migración de los linfocitos T vírgenes hacia el parénquima de un ganglio linfático fuera de la sangre es un proceso que consta de las siguientes fases: rodamiento celular por medio de la selectina, adhesión firme a través de la integrina y diapédesis por la pared vascular. Esta secuencia de acontecimientos seguida por el alojamiento de los *linfocitos T guarda un parecido con la migración de otros* leucocitos hacia los tejidos periféricos inflamados, ya explicada en el capítulo 2. En la migración de los linfocitos vírgenes y activados hacia los distintos tejidos participan diversas selectinas e integrinas (figura 3-16). El rodamiento de los linfocitos T vírgenes sobre las VEA en los órganos linfáticos periféricos queda a cargo de la selectina L después de unirse estas células a la adresina ganglionar periférica (AdGP) en dichos vasos. (Las selectinas se describen en el cuadro 2-2 del capítulo 2.) Los grupos glucídicos que se ligan a la selectina L pueden encontrarse fijados a distintas sialomucinas sobre el endotelio de varios tejidos. Por ejemplo, en las VEA

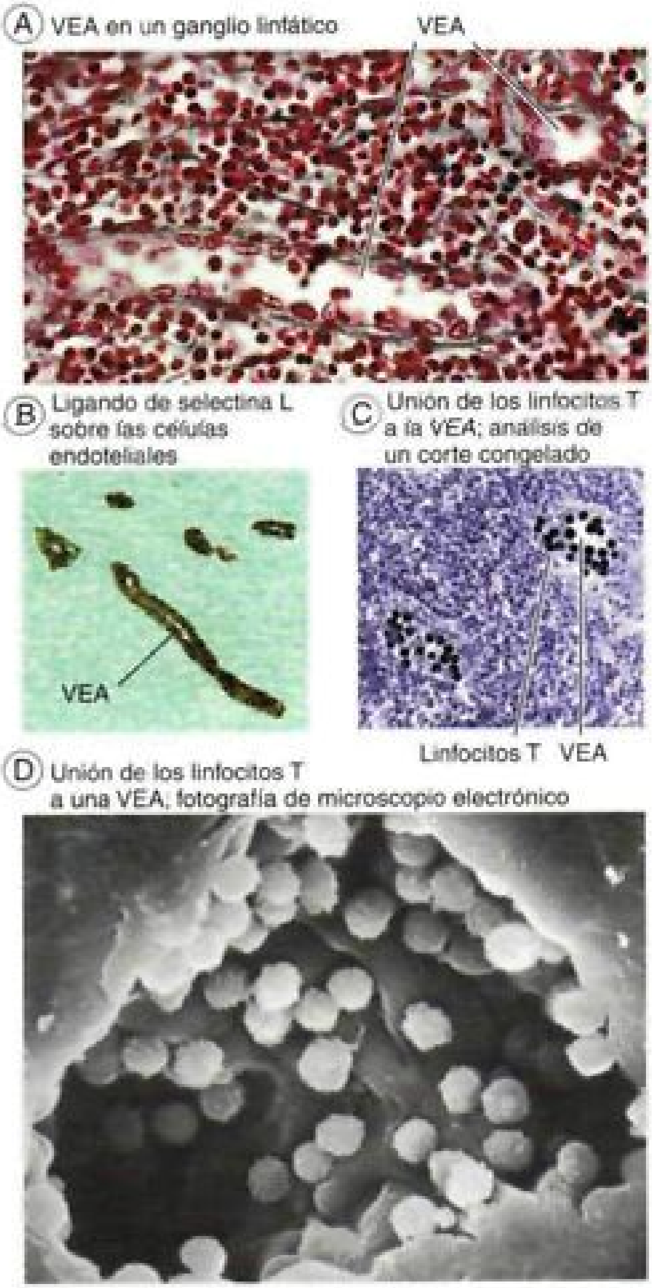
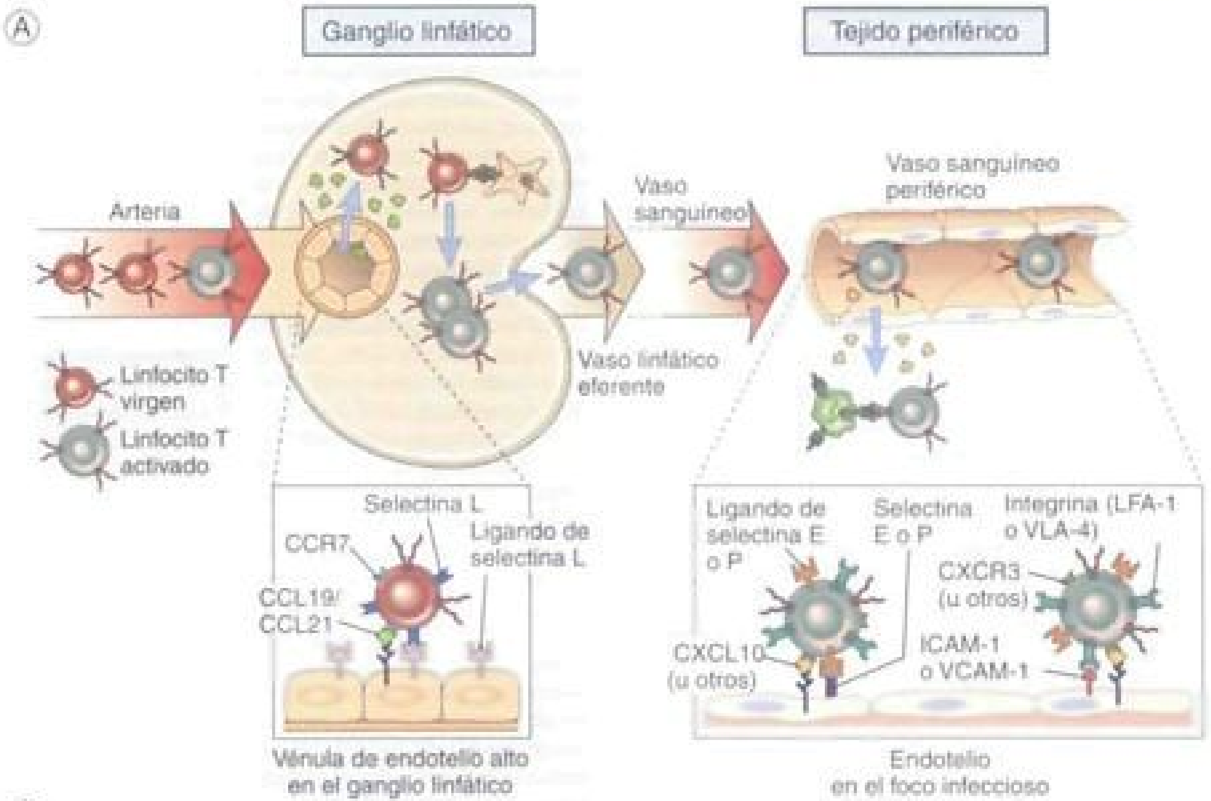

A
VEA en un ganglio linfático
VEA
B
Ligando de selectina L sobre las células endoteliales
VEA
C
Unión de los linfocitos T a la *VEA*; análisis de un corte congelado
Linfocitos T
VEA
D
Unión de los linfocitos T a una VEA; fotografía de microscopio electrónico

FIGURA 3-15 Vénulas de endotelio alto. A. Fotografía de microscopio óptico de una VEA en un ganglio linfático, que muestra las células de endotelio alto. (Por cortesía del Dr. Steve Rosen, Department of Anatomy, University of California, San Francisco.) **B.** Expresión del ligando de selectina L en las VEA, teñido por la técnica de la inmunoperoxidasa mediante un anticuerpo específico. (La localización del anticuerpo queda de manifiesto a través de un producto de reacción de la peroxidasa que tiene color marrón y está acoplado al anticuerpo; véase el apéndice III para consultar sus detalles.) Las VEA son abundantes en la zona de los linfocitos T del ganglio linfático. (Por cortesía de los Drs. Steve Rosen y Akio Kikuta, Department of Anatomy, University of California, San Francisco.) **C.** Análisis de fijación a los receptores, en el que los linfocitos se incuban con cortes congelados de un ganglio linfático. Los linfocitos (teñidos de azul oscuro) se unen de forma selectiva a las VEA. (Por cortesía del Dr. Steve Rosen, Department of Anatomy, University of California, San Francisco.) **D.** Fotografía de microscopio electrónico de barrido de una VEA con linfocitos fijos a la superficie luminal de las células endoteliales. (Por cortesía de J. Emerson y T. Yednock, University of California San Francisco School of Medicine, San Francisco. Tomado de Rosen SD y LM Stoolman. Potential role of cell surface lectin in lymphocyte recirculation. En Olden K y J Parent (eds.) Vertebrate Lectins. Van Nostrand Reinhold, New York, 1987.)


A
Ganglio linfático
Tejido periférico
Arteria
Vaso sanguíneo
Vaso sanguíneo periférico
Vaso linfático eferente
Linfocito T virgen
Linfocito T activado
Selectina L
CCR7
Ligando de selectina L
CCL19/ CCL21
Vénula de endotelio alto en el ganglio linfático
Ligando de selectina E o P
Selectina E o P
Integrina (LFA-1 o VLA-4)
CXCR3 (u otros)
CXCL10 (u otros)
ICAM-1 o VCAM-1
Endotelio en el foco infeccioso

B

Receptor de alojamiento de los linfocitos T	Ligando sobre la célula endotelial	Función de la pareja receptor: ligando
Linfocitos T vírgenes		
Selectina L	Ligando de selectina L	Adhesión de los linfocitos T vírgenes a la vénula de endotelio alto en el ganglio linfático
CCR7	CCL19 o CCL21	
Linfocitos T activados (efectores y de memoria)		
Ligando de selectina E y P	Selectina E o P	Adhesión inicial débil de los linfocitos T efectores y de memoria al endotelio activado por las citocinas en el foco periférico de infección
LFA-1 (integrina β2) o VLA-4 (integrina β1)	ICAM-1 o VCAM-1	Parada estable sobre el endotelio activado por las citocinas en el foco periférico de infección
CXCR3	CXCL10 (u otros)	Activación de las integrinas y quimiocinesia
CCR5	CCL4 (u otros)	Activación de las integrinas y quimiocinesia

FIGURA 3-16 **Migración de los linfocitos T vírgenes y efectores. A.** Los linfocitos T vírgenes se alojan en los ganglios linfáticos a raíz de la unión de la selectina L a su ligando en las VEA, que no están presentes más que en estas estructuras, y como consecuencia de la unión de las quimiocinas (CCL19 y CCL21) exhibidas sobre la superficie de las VEA. Los linfocitos T activados, incluidos los efectores, quedan situados en los focos infecciosos de los tejidos periféricos, y las selectinas E y P y las integrinas participan en esta migración, así como las quimiocinas producidas en las zonas infectadas. En la migración de los linfocitos T efectores/de memoria intervienen otras quimiocinas y receptores de quimiocinas más, aparte de los representados. **B.** Se describen las moléculas de adhesión, las quimiocinas y los receptores de quimiocinas implicados en la migración de los linfocitos T vírgenes y efectores/de memoria.

de los ganglios linfáticos, dos sialomucinas exhiben la AdGP, llamadas GlyCAM-1 (molécula de adhesión celular portadora de glucano 1) y CD34. En las placas de Peyer de la pared intestinal, el ligando de la selectina L es una molécula denominada MadCAM-1 (molécula de adhesión celular a la adresina del tipo mucosa 1). La ulterior adhesión firme de los linfocitos T a las VEA corresponde a las integrinas, en especial el LFA-1 y el VLA-4 (véase cuadro 2-3 en el capítulo 2). La afinidad de las integrinas crece con rapidez por la acción de dos quimiocinas, llamadas CCL19 y CCL21, producidas sobre todo en los tejidos linfáticos. Las VEA elaboran CCL19 de manera constitutiva, que se encuentra ligado a los glucosaminoglucanos sobre la superficie celular, expuesto a los linfocitos en rodamiento. El CCL21 surge en los ganglios linfáticos a partir de otros tipos de células, y se transporta a través de las VEA hasta la superficie luminal para proceder a su exhibición del mismo modo que el CCL19. Estas dos quimiocinas se unen al receptor de quimiocinas denominado CCR7, que presenta una expresión elevada en los linfocitos vírgenes. Esta interacción de las quimiocinas con el CCR7 garantiza que aumente la avidez de los linfocitos T vírgenes por las integrinas y sean capaces de adherirse con fuerza a las VEA. El último paso en la diapédesis de los linfocitos firmemente ligados a través de la pared vascular tiene lugar como respuesta a las mismas quimiocinas producidas por el ganglio linfático que se unen al CCR7, y cabe suponer que se encuentra auxiliado por moléculas de superficie como el CD31, presente sobre los linfocitos y las células endoteliales.

La importancia que tiene el cometido cumplido por la selectina L y las quimiocinas en cuanto al alojamiento de los linfocitos T vírgenes en los órganos linfáticos secundarios viene respaldada por numerosas observaciones experimentales diferentes.

- Los linfocitos procedentes de ratones cuyos genes de la selectina L estén inactivados no se unen a las VEA de los ganglios linfáticos periféricos, y los animales presentan un acusado descenso en la cantidad total de linfocitos presentes en estos ganglios.
- Los estudios inmunohistoquímicos y de hibridación *in situ* indican que las zonas de los linfocitos T producen en los ganglios linfáticos CCL19 y CCL21, las dos quimiocinas que se unen al CCR7 en los linfocitos T.
- Existen muy pocos linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos de los ratones afectados por una deficiencia genética del CCL19 y el CCL21, o del CCR7, pero el contenido de linfocitos B y linfocitos T de memoria que presentan en su interior es relativamente normal.

Los linfocitos T vírgenes que están alojados en los ganglios linfáticos pero sin reconocer antígenos ni verse activados finalmente volverán al torrente circulatorio. Este regreso a la sangre cierra un circuito de recirculación, y ofrece a los linfocitos T vírgenes una nueva oportunidad de buscar antígenos en otros ganglios linfáticos para su posible reconocimiento. La principal vía de reentrada hacia la sangre pasa por los linfáticos eferentes, a veces a través de otros ganglios linfáticos pertenecientes a la misma cadena, y después llega al conducto torácico desde los vasos linfáticos, para acabar por último en la vena cava superior. La salida de los linfocitos T vírgenes desde los ganglios linfáticos depende de un factor quimiotáctico lipídico denominado **1-fosfato de esfingosina** (S1P), que está presente en la sangre en unas concentraciones relativamente altas en comparación con los tejidos. El S1P se une en los linfocitos T a un receptor específico acoplado a la proteína G denominado S1P1 (ya mencionado antes), y las señales generadas por él estimulan el movimiento dirigido de los linfocitos T vírgenes según el gradiente de concentración del S1P que los hace abandonar el parénquima del ganglio linfático. El S1P y su receptor S1P1 también son necesarios para provocar la salida de los linfocitos T vírgenes maduros desde el timo, así como para la migración de los linfocitos T activados fuera de los ganglios linfáticos.

- Un fármaco llamado FTY720 produce la inactivación funcional del S1P1, impide la salida de los linfocitos T desde los órganos linfáticos y actúa como un potente inmunodepresor para el tratamiento experimental de los rechazos a un injerto y de las enfermedades autoinmunitarias.
- La eliminación génica de los S1P1 en los ratones hace que los linfocitos T no consigan abandonar el timo y poblar los órganos linfáticos secundarios. Si los ratones reciben inyecciones de linfocitos T desprovistos de este receptor, las células llegan a los ganglios linfáticos, pero son incapaces de salir.

Después de su activación, los linfocitos T reducen fugazmente la expresión de S1P1 y permanecen en los ganglios linfáticos durante unos pocos días. Una vez diferenciados en células efectoras, se reexpresa el S1P1 y ya están en condiciones de abandonar los ganglios linfáticos y emigrar hacia los tejidos periféricos.

El alojamiento de los linfocitos T vírgenes en los tejidos linfáticos asociados al intestino, como las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, es básicamente similar al que tiene lugar en otros ganglios linfáticos, y descansa en las interacciones entre estas células y las VEA, por medio de selectinas, integrinas y quimiocinas. Un rasgo especial que caracteriza el proceso a estos niveles es la aportación de una molécula perteneciente a la superfamilia de las Ig llamada MadCAM-1 (molécula de adhesión celular del tipo adresina de la mucosa 1), que se expresa específicamente en las VEA de estas zonas pero en ningún otro lugar del cuerpo. Los linfocitos T vírgenes expresan dos ligandos de unión a la MadCAM-1, la selectina L y una integrina denominada $\alpha 4\beta 7$, y ambos contribuyen a la fase de rodamiento dentro del alojamiento de estas células en los tejidos linfáticos vinculados al intestino.

La migración de los linfocitos T vírgenes hacia el bazo no sigue una regulación tan delicada como su alojamiento en los ganglios linfáticos. El bazo no contiene VEA que sean identificables por su aspecto, y parece que estas células se liberan en los senos de la pulpa roja y la zona marginal por mecanismos pasivos en los que no toman parte ni las selectinas, ni las integrinas ni las quimiocinas. Sin embargo, las quimiocinas de unión al CCR7 sí que intervienen dirigiendo los linfocitos T vírgenes hacia la pulpa blanca. Aunque el alojamiento esplénico de estas células da la sensación de estar sometido a una regulación menos estricta que en los ganglios linfáticos, el ritmo de paso de los linfocitos a través del bazo es muy alto, y más o menos abarca su población corporal total cada 24 horas.

Migración de los linfocitos T efectores hacia los focos inflamatorios

Los linfocitos T efectores abandonan los ganglios linfáticos y manifiestan una preferencia por alojarse en los focos

infecciosos de los tejidos periféricos, donde es necesaria su presencia para eliminar los microbios durante la fase efectora de las respuestas inmunitarias adaptativas. Un aspecto fundamental de la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en células efectoras, proceso que tiene lugar en los órganos linfáticos periféricos, es el cambio registrado en la expresión de los receptores de quimiocinas y de las moléculas de adhesión que determinan el comportamiento migratorio de estas células. Previsiblemente, la expresión de las moléculas que toman parte en el alojamiento de los linfocitos T vírgenes, entre ellas la selectina L y el CCR7, disminuye poco después de su activación inducida por un antígeno. A raíz de esta transformación, las células efectoras recién formadas ya no se encuentran obligadas a permanecer en el ganglio. La selectina L y el CCR7 pueden reexpresarse más tarde, lo que crea de nuevo las condiciones para que algunos linfocitos T efectores circulantes se alojen en los ganglios linfáticos. La salida de los linfocitos activados desde los ganglios también está regida activamente por la vía del S1P-receptor de S1P1 (explicada antes).

La migración de los linfocitos T efectores hacia los focos inflamatorios depende de una secuencia de acontecimientos polifásica en el límite entre la sangre y el endotelio, que guarda un parecido con los procesos descritos a propósito de la migración de otros leucocitos en el capítulo 2 y de los linfocitos T vírgenes en este mismo capítulo. El alojamiento en estas zonas entraña la adhesión al revestimiento endotelial de las vénulas poscapilares en el tejido infectado y la diapédesis a su través. Los linfocitos T efectores expresan moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas, que se unen a los ligandos presentes específicamente en las células endoteliales de los focos inflamatorios periféricos. Entre estos ligandos figuran moléculas de adhesión endotelial y quimiocinas cuya expresión queda suscitada como parte de la respuesta inmunitaria innata a las infecciones. En el capítulo 13 se describen las moléculas de adhesión y las citocinas que controlan la migración de los linfocitos T efectores hacia los focos inflamatorios.

Algunas células efectoras presentan una propensión a emigrar hacia un tejido concreto. Esta capacidad de migración selectiva se adquiere durante la diferenciación de los linfocitos T. Al permitir la migración de los diversos subconjuntos de células efectoras hacia zonas diferentes, el sistema inmunitario adaptativo dirige aquellas células con una función efectora especializada hacia los lugares donde sean más idóneas para encargarse de un tipo de infección determinada. Los ejemplos más claros de poblaciones formadas por linfocitos T efectores que presentan un alojamiento específico en tejidos distintos son los linfocitos T de la piel y del intestino. Los linfocitos T efectores alojados en la piel expresan un ligando glucídico para la selectina E llamado CLA-1 (siglas que corresponden al antígeno linfocítico cutáneo 1), y los receptores de quimiocinas CCR4 y CCR10, que se unen al CCL17 y CCL27, dos quimiocinas expresadas habitualmente en la piel inflamada. En cambio, los linfocitos T efectores alojados en el intestino expresan la integrina α4β7, que se une a la MadCAM-1 de las células endoteliales intestinales, y el CCR9, que lo hace al CCL25, una quimiocina expresada por el intestino inflamado. Conviene señalar que esta disparidad entre los fenotipos migratorios de los linfocitos T efectores alojados en la piel y en el intestino puede despertarse a raíz de distintas señales emitidas por los linfocitos T vírgenes en el momento de la presentación del antígeno mediante las células dendríticas en los ganglios linfáticos subcutáneos o en los tejidos linfáticos asociados al intestino, respectivamente. Aunque no se conocen las bases moleculares de esta impronta correspondiente al fenotipo migratorio, hay datos a favor de que las células dendríticas producen ácido retinoico en las placas de Peyer, que favorece la expresión de a4b7 y CCR9 por los linfocitos T participantes en la respuesta. Un subconjunto diferente de linfocitos T presente en el epitelio intestinal expresa una integrina denominada CD103 (αEβ7), capaz de unirse a las moléculas de cadherina E en las células epiteliales, lo que permite que los linfocitos T conserven su residencia como linfocitos intraepiteliales. Otro ejemplo de heterogeneidad en el fenotipo migratorio de los linfocitos T efectores lo ofrecen los subconjuntos de linfocitos T efectores CD4$^+$, que reciben el nombre de linfocitos Th1 y Th2; en el capítulo 13 se explican estas células con detalle.

Migración de los linfocitos T de memoria

Los linfocitos T de memoria son heterogéneos en los patrones de expresión que siguen las moléculas de adhesión y los receptores de quimiocinas, así como en su propensión a emigrar hacia los diferentes tejidos. Los subconjuntos de los linfocitos de memoria nacen a partir de los mismos clones de linfocitos T que dan origen a los linfocitos efectores alojados en la piel y en el intestino que se han descrito antes, y estas células de memoria probablemente conservan las mismas propiedades de alojamiento que sus correspondientes células efectoras hermanas. Dado que sólo disponemos de modos más o menos imperfectos para identificar los linfocitos T de memoria, muchas veces la distinción entre los efectores y los de memoria peca de imprecisión en los estudios experimentales. Dos subconjuntos de linfocitos T de memoria descritos antes en este capítulo, a saber, los centrales y los efectores, se caracterizaron en un primer momento a tenor de las diferencias en la expresión del CCR7 y la selectina L. Los linfocitos T de memoria centrales se definieron como linfocitos sanguíneos T CD45RO$^+$ humanos que expresan concentraciones elevadas de CCR7 y selectina L, mientras que los efectores lo fueron como linfocitos sanguíneos T CD45RO$^+$ cuyas concentraciones son bajas en los dos casos citados, pero que también expresan otros receptores de citocinas destinados a unirse a las quimiocinas inflamatorias. Estos fenotipos indican que los linfocitos T de memoria centrales se alojan en los órganos linfáticos secundarios, mientras que los efectores lo hacen en los tejidos periféricos. Aunque también puedan detectarse poblaciones de linfocitos T de memoria centrales y efectores en los ratones, los estudios experimentales sobre alojamiento han señalado que la expresión del CCR7 constituye un marcador imperfecto para distinguir entre ambos tipos. No obstante, queda claro que algunos linfocitos T de memoria permanecen en los órganos linfáticos secundarios o tienden a alojarse en ellos, mientras que otros emigran hacia los tejidos periféricos, en especial los de las mucosas. Por regla general, los linfocitos T de memoria efectores alojados en los tejidos periféricos responden a la estimulación antigénica mediante la producción rápida de citocinas efectoras, mientras que los centrales ubicados en el tejido linfático tienden a proliferar más (lo que aporta una reserva celular para las respuestas de recuerdo) y ofrecen sus funciones cooperadoras a los linfocitos B.

ALOJAMIENTO DE LOS LINFOCITOS B

Los linfocitos B utilizan los mismos mecanismos básicos que los linfocitos T vírgenes para alojarse en los tejidos linfáticos secundarios de todo el cuerpo, lo que favorece sus probabilidades de respuesta a los antígenos microbianos en diversos lugares. Los linfocitos B inmaduros abandonan la médula ósea a través de la sangre y entran en la pulpa roja del bazo desde unas arteriolas dotadas de un extremo abierto que están situadas en el perímetro de la pulpa blanca. Después de llegar al bazo, maduran hasta linfocitos B foliculares o linfocitos B de la zona marginal. Cuando los primeros maduran, emigran hacia la pulpa blanca según un proceso dependiente de las integrinas suscitado por una quimiocina llamada CXCL13, que se une al receptor de quimiocinas CXCR5 y, en menor medida, por CCL19 y CCL21, que se unen al CCR7. Una vez culminada su maduración en el interior de la pulpa blanca esplénica, los linfocitos B foliculares vírgenes regresarán a la circulación y se alojarán en los ganglios linfáticos y en los tejidos linfáticos de las mucosas. El alojamiento de los linfocitos B vírgenes en los ganglios linfáticos procedentes de la sangre conlleva la producción de unas interacciones de enganche/rodamiento sobre las VEA, la activación de las integrinas por quimiocinas y su detención estable tal como se describió antes a propósito de los linfocitos T vírgenes. Los linfocitos B vírgenes expresan selectina L, CCR7 y LFA-1, que se unen en las VEA de los ganglios linfáticos a la PNAd, CXCL19 y CXCL21, e ICAM-1, respectivamente. Además, también expresan otro receptor de quimiocinas denominado CXCR4, que se une a la quimiocina CXC12, y esta interacción cumple asimismo una función importante en la activación de los linfocitos B vírgenes por las integrinas y en su alojamiento en los ganglios linfáticos. Una vez que los linfocitos B vírgenes entran en el estroma de los órganos linfáticos secundarios, emigran hacia los folículos, aquel lugar donde pueden tropezar con los antígenos y quedar activados. En esta migración toma parte el CXCL13, producido en los propios folículos. El alojamiento de los linfocitos B vírgenes en las placas de Peyer supone la participación del CXCR5 y la integrina α4β7, que se une a la MadCAM1. Durante el curso de las respuestas ofrecidas por los linfocitos B a los antígenos proteínicos, estas células y los linfocitos T cooperadores deben interaccionar directamente entre sí, lo que entraña unos movimientos tremendamente regulados de ambas poblaciones en el interior de los órganos linfáticos secundarios. Tales fenómenos migratorios locales, y las quimiocinas que los orquestan, se explicarán con detalle en el capítulo 10. Se supone que los linfocitos B vírgenes vuelven a la circulación después de haber entrado en los órganos linfáticos secundarios, si no se han activado por ningún antígeno, lo mismo que pasa con los linfocitos T vírgenes, pero no está claro cómo se controla este proceso.

Los subconjuntos de linfocitos B asignados a la expresión de determinados tipos de anticuerpos emigran desde los órganos linfáticos secundarios hacia sus tejidos específicos. Tal como describiremos en los capítulos posteriores, las distintas poblaciones de linfocitos B activados pueden segregar diferentes tipos de anticuerpos, llamados isotipos, que cumplen un conjunto diverso de funciones efectoras. Muchas células plasmáticas productoras de anticuerpos emigran hacia la médula ósea, donde segregan anticuerpos durante un período prolongado. La mayoría de las células plasmáticas alojadas en la médula ósea producen anticuerpos IgG, que a continuación se distribuyen por todo el cuerpo a través del torrente circulatorio. Los linfocitos B contenidos en los tejidos linfáticos asociados a las mucosas suelen quedar adjudicados a la expresión del isotipo de anticuerpo IgA, y estas células ya orientadas pueden alojarse específicamente en los tejidos de las mucosas revestidos por un epitelio. Este patrón de alojamiento combinado con la diferenciación local de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de IgA que tiene lugar en el interior de la mucosa sirve para optimizar las respuestas de las mucosas a las infecciones mediante este anticuerpo, pues la excreción de la IgA hacia la luz de los tejidos tapizados por un epitelio mucoso, como el intestino o el árbol respiratorio, es eficiente. Algo que a nadie puede extrañarle es que los mecanismos de migración seguidos por las diversas poblaciones de linfocitos B hacia los diferentes tejidos sean similares a los descritos para la migración específica de los linfocitos T efectores en función del tejido, y dependen de la expresión de distintas combinaciones de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas en cada subconjunto de linfocitos B. Por ejemplo, las células plasmáticas secretoras de IgG alojadas en la médula ósea expresan VLA-4 y CXCR4, que se unen respectivamente a la VCAM-1 y el CXCL12 expresados en las células endoteliales de los sinusoides de la médula ósea. Por el contrario, las células plasmáticas secretoras de IgA alojadas en las mucosas expresan α4β7, CCR9 y CCR10, que se unen respectivamente a la MadCAM-1, el CCL25 y el CCL28 expresados en las células endoteliales de la mucosa. Los linfocitos B secretores de IgG también resultan atraídos hacia los focos de inflamación crónica en diversos tejidos, y su patrón de alojamiento puede atribuirse a la unión del CXCR3 y el VLA-4 de estos linfocitos B a la VCAM-1, el CXCL9 y el CXCL10, que muchas veces están presentes sobre la superficie endotelial en los focos de inflamación crónica.

RESUMEN

- La organización anatómica de las células y los tejidos que integran el sistema inmunitario tiene una importancia decisiva para la generación de las respuestas inmunitarias. Esta organización permite que una pequeña cantidad de linfocitos específicos frente a cualquiera de los antígenos localice y responda con eficiencia a su presencia sea cual sea el punto de penetración en el cuerpo.

- La respuesta de la inmunidad adaptativa depende de los linfocitos específicos frente a un antígeno, de las CPA necesarias para la activación linfocítica y de las células efectoras que eliminan los antígenos.

- Los linfocitos B y T expresan unos receptores del antígeno muy dispares y específicos, por lo que son las células responsables de la especificidad y la memoria de las respuestas inmunitarias adaptativas. Los linfocitos NK constituyen una clase distinta de linfocitos que no expresan una diversidad tan grande de receptores del antígeno y cuyas funciones básicamente corresponden a la inmunidad innata. Muchas moléculas de superficie presentan una expresión diferencial en los distintos subconjuntos de linfocitos, así como en otros leucocitos, y reciben su nombre en consonancia con la nomenclatura CD.

- Los linfocitos B y T nacen a partir de un precursor común en la médula ósea. El desarrollo de los linfocitos B tiene lugar en esta misma estructura, mientras que los precursores de los T emigran hacia el timo y maduran allí. Después de madurar, los linfocitos B y T abandonan la médula ósea y el timo, entran en la circulación y pueblan los órganos linfáticos secundarios.

- Los linfocitos B y T vírgenes son linfocitos maduros, pero sin estimular por un antígeno. Cuando tropiezan con él, se diferencian en linfocitos efectores que cumplen su función dentro de las respuestas inmunitarias protectoras. Los linfocitos B efectores son células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Los T engloban los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ secretores de citocinas y los LTC $CD8^+$.

- Una parte de la descendencia de los linfocitos B y T activados por antígenos se diferencia en células de memoria que sobreviven durante un período prolongado en un estado de reposo, y son las responsables de la respuesta rápida y más potente que sigue las exposiciones ulteriores al antígeno.

- Las CPA se encargan de exhibir los antígenos para su reconocimiento por los linfocitos y de favorecer su activación. En este grupo quedan encuadradas las células dendríticas, los fagocitos mononucleares y las CDF.

- Los órganos del sistema inmunitario pueden dividirse en órganos generadores (la médula ósea y el timo), donde maduran los linfocitos, y órganos periféricos (los ganglios linfáticos y el bazo), donde los antígenos activan los linfocitos vírgenes.

- La médula ósea contiene las células progenitoras para todas las células sanguíneas, incluidos los linfocitos, y es el lugar de maduración para cualquiera de estos tipos celulares, excepto los linfocitos T, que maduran en el timo.

- Los ganglios linfáticos son los lugares donde los linfocitos B y T responden a los antígenos recogidos por la linfa desde los tejidos periféricos. El bazo es el órgano en el que responden los linfocitos a los antígenos transportados por la sangre. Los ganglios linfáticos y el bazo están organizados en zonas de linfocitos B (los folículos) y zonas de linfocitos T. Estas últimas también constituyen los lugares de residencia para las células dendríticas maduras, que son las CPA especializadas en la activación de los linfocitos T vírgenes. Las CDF residen en las zonas de los linfocitos B y sirven para activarlos durante las respuestas de la inmunidad humoral a los antígenos proteínicos. La aparición de la arquitectura correspondiente al tejido linfático secundario depende de las citocinas.

- El sistema inmunitario cutáneo está compuesto por unos cúmulos especializados de CPA y linfocitos adaptados a responder contra los antígenos ambientales con los que tropieza la piel. Una red de células dendríticas inmaduras llamadas células de Langerhans, presentes en la epidermis de la piel, sirve para atrapar los antígenos y a continuación transportarlos hacia los ganglios linfáticos de drenaje. El sistema inmunitario de las mucosas abarca grupos especializados de linfocitos y CPA organizados para optimizar su encuentro con los antígenos del medio que llegan a través de las vías respiratorias y el tubo digestivo.

- La recirculación de los linfocitos es el proceso de movimiento continuo de estas células por los vasos sanguíneos y linfáticos de cualquier región del cuerpo, y resulta decisiva para las respuestas inmunitarias en sus fases de inicio y efectora.

- Los linfocitos T vírgenes en condiciones normales recirculan entre los diversos órganos linfáticos periféricos, lo que aumenta sus posibilidades de encontrarse con los antígenos exhibidos por las CPA, como las células dendríticas maduras. Lo habitual es que los linfocitos T efectores se vean atraídos hacia los focos periféricos de inflamación donde están situados los antígenos microbianos. Los linfocitos T de memoria pueden entrar en los órganos linfáticos o en los tejidos periféricos.

- Las diversas poblaciones de linfocitos manifiestan distintos patrones de alojamiento. Los linfocitos T vírgenes emigran con preferencia hacia los ganglios linfáticos; este proceso tiene lugar a través de la unión de la selectina L de los linfocitos T a la adresina del ganglio linfático periférico en las VEA de estas estructuras y por el receptor CCR7 de los linfocitos T al fijarse a las quimiocinas producidas en los ganglios linfáticos. Los linfocitos T efectores y de memoria generados por la estimulación antigénica de los linfocitos T vírgenes salen del ganglio linfático. Su expresión de selectina L y CCR7 es menor, pero en cambio es mayor la de las integrinas y los ligandos de la selectina E y P, y estas moléculas intervienen en su unión al endotelio a nivel de los focos inflamatorios periféricos. Los linfocitos efectores y de memoria también expresan receptores para las quimiocinas producidas en los tejidos periféricos.

Bibliografía seleccionada

Cyster JG. Chemokines, sphingosine-1-phosphate, and cell migration in secondary lymphoid organs. Annual Review of Immunology 23:127–159, 2005.

Drayton DL, S Liao, RW Mcunzer, and NH Ruddle. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. Nature Immunology 7:344–353, 2006.

Kinashi T. Intracellular signalling controlling integrin activation in lymphocytes. Nature Reviews Immunology 5:546–559, 2005.

Kunkel EJ, and EC Butcher. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. Immunity 16:1–4, 2002.

Kupper TS, and RC Fuhlbrigge. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. Nature Reviews Immunology 4:211–222, 2004.

Marrack P, and J Kappler. Control of T cell viability. Annual Review of Immunology 22:765–787, 2004.

Mebius RE, and G Kraal. Structure and function of the spleen. Nature Reviews Immunology 5:606–616, 2005.

Nagler-Anderson C. Man the barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa. Nature Reviews Immunology 1:59–67, 2001.

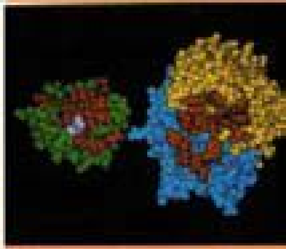
Schluns KS, and L Lefrancois. Cytokine control of memory T-cell development and survival. Nature Reviews Immunology 3:269–279, 2003.

Swain SL. Regulation of the generation and maintenance of T-cell memory: a direct, default pathway from effectors to memory cells. Microbes and Infection 5:213–219, 2003.

Von Andrian UH, and CR Mackay. T cell function and migration: two sides of the same coin. New England Journal of Medicine 343:1020–1034, 2000.

Von Andrian UH, and TR Mempel. Homing and cellular traffic in lymph nodes. Nature Reviews Immunology 3:867–878, 2003.

Sección II

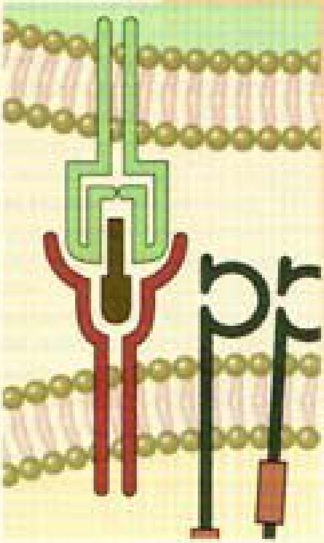


Reconocimiento de antígenos

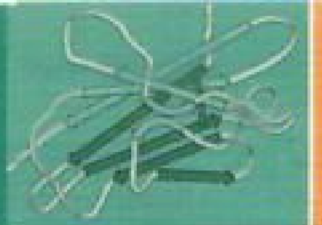
Las respuestas inmunitarias adaptativas comienzan por el reconocimiento específico de antígenos por los linfocitos. En esta sección se exponen las bases celulares y moleculares del reconocimiento de los antígenos y las especificidades de los linfocitos B y T.

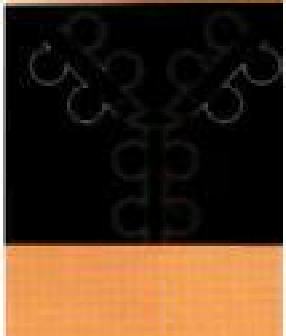
Comenzamos con los anticuerpos, que son los receptores de los antígenos y las moléculas efectoras de los linfocitos B, debido a que nuestro conocimiento acerca de las bases estructurales del reconocimiento del antígeno se ha desarrollado a partir de estudios sobre estas moléculas. El capítulo 4 describe la estructura de los anticuerpos y cómo estas proteínas reconocen los antígenos.

Los tres capítulos siguientes tratan del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, los cuales desempeñan una función fundamental en todas las respuestas inmunitarias a los antígenos proteínicos. En el capítulo 5 describimos la genética y la bioquímica del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), cuyos productos son componentes integrales de los ligandos que reconocen de forma específica los linfocitos T. El capítulo 6 trata acerca de la asociación de los antígenos peptídicos extraños a las moléculas del CPH, así como de la biología celular y el significado fisiológico de la presentación de antígenos. El capítulo 7 versa sobre los receptores de antígenos de los linfocitos T y de otras moléculas de membrana de estas células que intervienen en el reconocimiento de antígenos y de las respuestas de los linfocitos T.



Capítulo 4





ANTICUERPOS Y ANTÍGENOS

Distribución natural y producción de anticuerpos 76

Estructura molecular de los anticuerpos 77
- Características generales de la estructura de los anticuerpos 80
- Características estructurales de las regiones variables y su relación con la unión al antígeno 84
- Características estructurales de las regiones constantes y su relación con las funciones efectoras 85
- Síntesis, ensamblaje y expresión de las moléculas de Ig 88

Unión de los anticuerpos a los antígenos 89
- Características de los antígenos biológicos 89
- Bases estructurales y químicas de la unión al antígeno 91

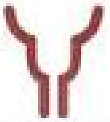
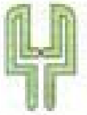
Relaciones entre estructura y función de las moléculas de anticuerpos 92
- Características relacionadas con el reconocimiento del antígeno 92
- Características relacionadas con las funciones efectoras 94

Resumen 95

Los **anticuerpos** son proteínas producidas en los vertebrados en respuesta a la exposición a estructuras extrañas conocidas como antígenos. Los anticuerpos son increíblemente diversos y específicos en su capacidad para reconocer formas extrañas, y son los principales mediadores de la inmunidad humoral frente a todo tipo de microbios. Una de las primeras demostraciones experimentales de la inmunidad adaptativa fue el hallazgo por von Behring y Kitasato en 1890 de que las toxinas inactivadas por proceso químico podían inducir inmunidad protectora cuando se inyectaban en animales de experimentación, y que la protección se podría transferir a otros animales susceptibles inyectándoles el suero de sus homólogos inmunizados. Basándose en este descubrimiento, se trataron con éxito infecciones humanas potencialmente mortales producidas por la difteria mediante la administración de suero procedente de caballos inmunizados con una forma modificada por procesos químicos de la toxina diftérica. La familia de proteínas circulantes que median estas respuestas protectoras se denominó inicialmente antitoxinas. Cuando se observó que se podrían generar proteínas similares contra muchas sustancias, no sólo contra las toxinas, estas proteínas recibieron el nombre general de «anticuerpos». Las sustancias que generaban anticuerpos o que eran reconocidas por los anticuerpos se denominaron después **antígenos**. Los anticuerpos, las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) (véase capítulo 5) y los receptores de antígeno de los linfocitos T (véase capítulo 7) son las tres clases de moléculas que se utilizan en la inmunidad adaptativa para reconocer antígenos (tabla 4-1). De las tres, los anticuerpos se unen al espectro más amplio de estructuras antigénicas, muestran la mayor capacidad para discriminar entre diferentes antígenos y son los que se unen a los antígenos con más fuerza. También los anticuerpos constituyen el más estudiado de los tres tipos de moléculas que se unen a antígenos. Por tanto, comenzamos nuestra exposición de cómo el sistema inmunitario reconoce antígenos de forma específica describiendo la estructura y las propiedades de unión a los antígenos de los anticuerpos.

Los anticuerpos pueden aparecer en dos formas: los anticuerpos unidos a la membrana sobre la superficie de los linfocitos B actúan como receptores para los antígenos y los anticuerpos secretados que residen en la circulación, los tejidos y las localizaciones mucosas se unen a los antígenos, neutralizan las toxinas e impiden la entrada y la propagación de los patógenos. El reconocimiento de los antígenos por los anticuerpos unidos a la membrana de linfocitos B vírgenes activa a estos linfocitos e inicia la respuesta inmunitaria humoral. Los anticuerpos también se producen en una forma secretada por linfocitos B estimulados por el antígeno. En la fase efectora de la inmunidad humoral, estos

Tabla 4-1. Características de la unión al antígeno por las moléculas reconocedoras de antígenos del sistema inmunitario

Característica	**Molécula de unión a antígenos**		
	Inmunoglobulina (Ig)	Receptor de los linfocitos T (RLT) 	Moléculas del CPH* 
Punto de unión al antígeno	Consta de tres CDR en V_H y tres CDR en V_L	Consta de tres CDR en V_α y tres CDR en V_β	Hendidura de unión a péptidos que consta de α1 y α2 (clase I) o α1 y β1 (clase II)
Naturaleza del antígeno que puede unirse	Macromoléculas (proteínas, lípidos, polisacáridos) y pequeñas sustancias químicas	Complejos péptido-CPH	Péptidos
Naturaleza de los determinantes antigénicos conocidos	Determinantes tridimensionales y lineales de diversas macromoléculas y sustancias químicas	Determinantes lineales de péptidos; sólo 2 o 3 residuos de un péptido unidos a una molécula del CPH	Determinantes lineales de péptidos; sólo algunos aminoácidos de un péptido
Afinidad de unión al antígeno	K_d $10^{-7}-10^{-11}$ M; la afinidad media de las Ig aumenta durante la respuesta inmunitaria	K_d $10^{-5}-10^{-7}$ M	K_d $10^{-6}-10^{-9}$ M; unión sumamente estable

*Las estructuras y funciones del CPH y de los RLT se tratan en los capítulos 5 y 7 respectivamente. *Abreviaturas:* CDR, región determinante de la complementariedad; CPH, complejo principal de histocompatibilidad; K_d, constante de disociación; V_L, dominio variable de la cadena ligera de Ig; V_H, dominio variable de la cadena pesada de Ig.

anticuerpos secretados se unen a los antígenos y desencadenan diversos mecanismos efectores que eliminan los antígenos. La eliminación del antígeno requiere a menudo la interacción del anticuerpo con componentes del sistema inmunitario innato, que incluyen moléculas tales como proteínas del complemento y células como fagocitos y eosinófilos. Las funciones efectoras mediadas por anticuerpos incluyen la neutralización de microbios o de productos microbianos tóxicos, la activación del sistema del complemento, la opsonización de antígenos por una fagocitosis potenciada, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, mediante la cual los anticuerpos se dirigen a los microbios para que se produzca su lisis por células del sistema inmunitario innato, y la hipersensibilidad inmediata, en la que los anticuerpos desencadenan la activación de los mastocitos. Estas funciones efectoras de los anticuerpos se describen con detalle en el capítulo 14. En este capítulo abordamos las características estructurales de los anticuerpos que justifican sus funciones efectoras y de reconocimiento del antígeno.

DISTRIBUCIÓN NATURAL Y PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS

Los anticuerpos se distribuyen en los líquidos biológicos por todo el cuerpo y se encuentran en la superficie de un número limitado de tipos celulares. Los linfocitos B son las únicas células que sintetizan moléculas de anticuerpos. Estos linfocitos inicialmente expresan en la superficie celular una forma de la molécula del anticuerpo que es parte integral de la membrana, donde actúa como receptor del antígeno de los linfocitos B. Después de la exposición a un antígeno, gran parte de la respuesta inicial de anticuerpos se produce en los tejidos linfáticos, principalmente el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos mucosos, pero células plasmáticas productoras de anticuerpos longevas pueden persistir en otros tejidos, especialmente en la médula ósea (véase capítulo 10). Las formas secretadas de anticuerpos se encuentran en el plasma (porción líquida de la sangre), en las secreciones mucosas y en el líquido intersticial de los tejidos. Los anticuerpos sintetizados y secretados por los linfocitos B con frecuencia se unen a la superficie de otras células efectoras inmunitarias, como los fagocitos mononucleares, los linfocitos NK (*natural killer*, citolíticos naturales) y los mastocitos, que presentan receptores específicos para unirse a moléculas de anticuerpo (véase capítulo 14).

Cuando la sangre o el plasma forma un coágulo, los anticuerpos permanecen en el líquido residual denominado **suero.** El suero que contiene un número detectable de moléculas de anticuerpo que se unen a un antígeno concreto suele denominarse **antisuero.** (El estudio de los anticuerpos y sus reacciones con antígenos recibe el nombre clásico de **serología.**) La concentración en el suero de moléculas de un anticuerpo específico para un antígeno en particular se calcula normalmente determinando cuántas diluciones seriadas del suero se pueden realizar antes de que se dejen de observar uniones; los sueros con una concentración elevada de moléculas de anticuerpo específico frente a un antígeno concreto se dice que tienen un «título elevado».

Un ser humano adulto sano de 70 kg produce aproximadamente 2-3 g de anticuerpos todos los días. De esta cantidad, casi dos tercios corresponden a un anticuerpo denominado IgA, que es producido por linfocitos B en las paredes de los aparatos digestivo y respiratorio y se transporta activamente hacia la luz. La gran cantidad de IgA producida refleja la extensa superficie de estos órganos. Los anticuerpos que entran en la circulación tienen semividas limitadas. El tipo más frecuente de anticuerpo, denominado IgG, se encuentra en el suero (aunque los anticuerpos IgG también se pueden transportar a localizaciones mucosas) y tiene una semivida de unas 3 semanas.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS ANTICUERPOS

El conocimiento de la estructura de los anticuerpos ha proporcionado datos importantes sobre su función. El análisis de la estructura de los anticuerpos también allanó el camino para la caracterización final de la organización genética de los genes de los receptores del antígeno en los linfocitos B y T, y la elucidación de los mecanismos de la diversidad inmunitaria, problemas que se analizarán en profundidad en el capítulo 8.

Los primeros estudios sobre la estructura de los anticuerpos se basaron en anticuerpos purificados procedentes de sangre de sujetos inmunizados con diversos antígenos. No fue posible, mediante el empleo de este método, definir de forma precisa la estructura del anticuerpo porque el suero contiene mezclas de diferentes anticuerpos sintetizados por numerosos clones de linfocitos B que pueden responder a diferentes porciones (epítopos) de un antígeno (denominados anticuerpos policlonales). Un avance importante que proporcionó anticuerpos cuyas estructuras se pudieron dilucidar fue el descubrimiento de que los pacientes con mieloma múltiple, un tumor monoclonal de células plasmáticas productoras de anticuerpos, presentan con frecuencia grandes cantidades de moléculas de anticuerpos bioquímicamente idénticas (generadas por el clon neoplásico) en su sangre u orina. Los inmunólogos descubrieron que estos anticuerpos pueden purificarse hasta ser homogéneos y analizarse. El reconocimiento de que las células del mieloma elaboran inmunoglobulinas monoclonales llevó a una técnica muy potente para producir anticuerpos monoclonales, descrita por Georges Köhler y Cesar Milstein en 1975. Desarrollaron un método para inmortalizar células secretoras de anticuerpos procedentes de un animal inmunizado mediante la producción de «hibridomas», lo que permitió aislar **anticuerpos monoclonales** individuales con una especificidad predeterminada. Estos anticuerpos han resultado tener una tremenda importancia en la mayoría de las líneas de investigación biológica, y tienen muchas aplicaciones prácticas en el diagnóstico clínico y el tratamiento (cuadro 4-1).

Cuadro 4-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: ANTICUERPOS MONOCLONALES

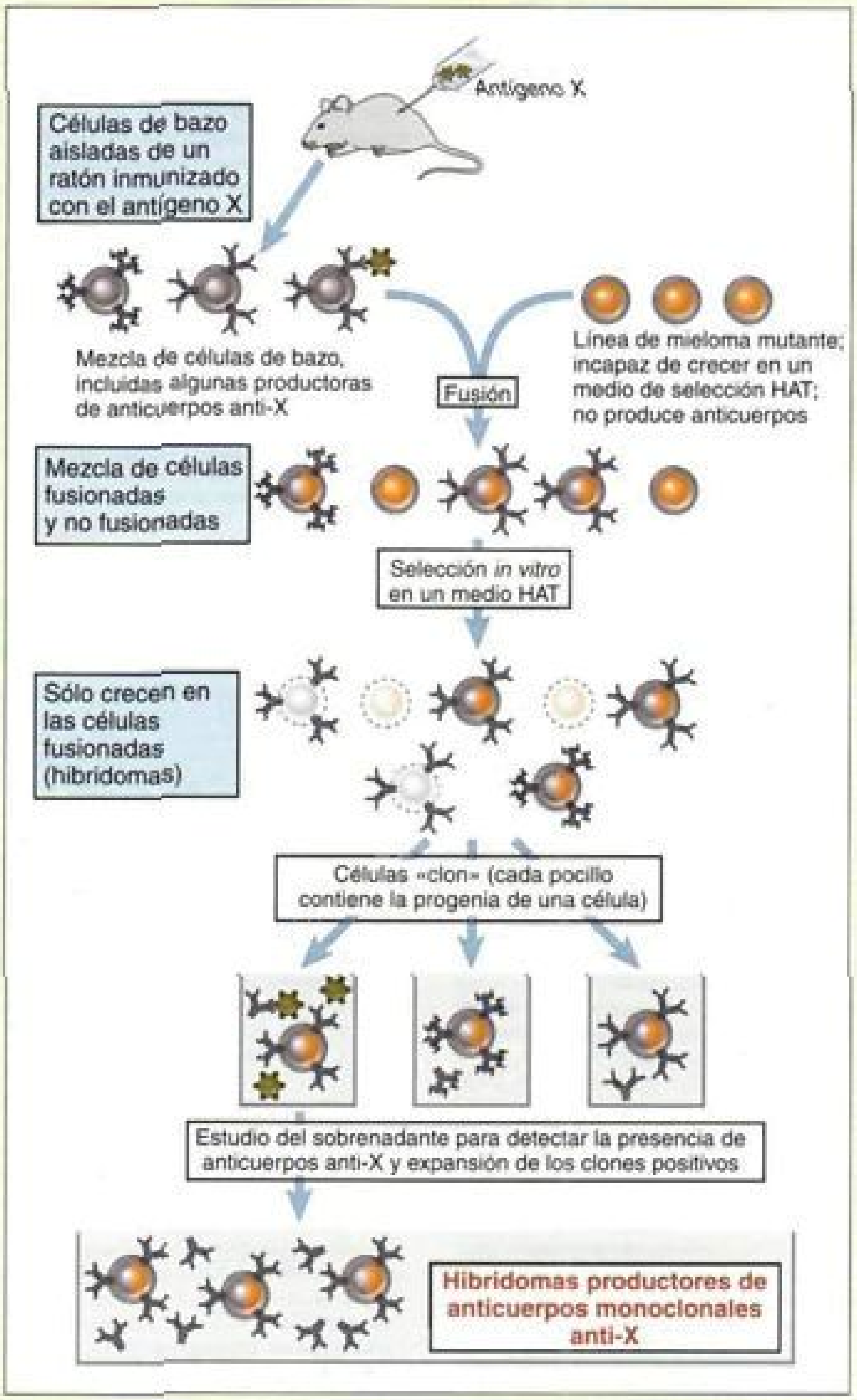
La capacidad para producir cantidades prácticamente ilimitadas de moléculas de anticuerpos idénticos específicas frente a un determinante antigénico en particular ha revolucionado la inmunología y ha tenido una repercusión considerable en las investigaciones en diversos campos, así como en la medicina clínica. El primer método para producir anticuerpos homogéneos o monoclonales de especificidad conocida fue descrito por Georges Köhler y Cesar Milstein en 1975. Esta técnica se basa en el hecho de que cada linfocito B sintetiza anticuerpos de una especificidad única. Como los linfocitos B normales no pueden crecer de forma indefinida, es necesario inmortalizar aquellos que producen un anticuerpo específico. Esto se consigue mediante la fusión celular, o la hibridación somática celular, entre un linfocito B normal productor de anticuerpos y una célula de un mieloma, seguido de la selección de las células fusionadas que secretan anticuerpos con la especificidad deseada derivados del linfocito B normal. Estas líneas celulares productoras de anticuerpos, inmortalizadas y derivadas de la fusión se denominan hibridomas, y los anticuerpos que sintetizan son anticuerpos monoclonales.

La técnica de producción de hibridomas precisa líneas celulares de mieloma cultivadas que crecen en un medio de cultivo normal, pero no en un medio de «selección» definido, ya que no poseen los genes funcionales que se necesitan para la síntesis de ADN en este medio de selección. La fusión de células normales con las células de mieloma defectuosas proporciona los genes necesarios a las células normales, de manera que sólo los híbridos celulares somáticos crecerán en el medio de selección. Es más, la propiedad de crecimiento incontrolado que poseen las células del mieloma hace que estos híbridos sean inmortales. Las líneas celulares de mieloma que se pueden utilizar como parejas de fusión se crean mediante la inducción de defectos en los pasos de la síntesis de nucleótidos. Las células animales normales sintetizan nucleótidos de purina y timidilato, ambos precursores del ADN, a través de una vía de síntesis nueva que requiere tetrahidrofolato. Los fármacos antifolato, como aminopterina, bloquean la activación del tetrahidrofolato, inhibiendo, por tanto, la síntesis de purinas e impidiendo la síntesis de ADN por esta vía. Las células tratadas con aminopterina pueden emplear una vía alternativa en la que la purina se sintetiza a partir de hipoxantina administrada de forma exógena por la acción de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) y el timidilato se sintetiza a partir de la timidina por la enzima timidina cinasa (TK). Por consiguiente, las células crecen normalmente en presencia de aminopterina si el medio de cultivo también contiene hipoxantina y timidina (denominado medio HAT). Las líneas celulares de mieloma se pueden hacer defectuosas en HGPRT o en TK generando mutaciones, seguido de la selección en un medio que contenga sustratos para estas enzimas que den lugar a productos mortales. Sólo las células con deficiencia de HGPRT o TK sobrevivirán en estas condiciones de selección. Estas células de mieloma que no expresan HGPRT ni TK no pueden utilizar la vía alternativa y, por tanto, morirán en un medio HAT. Si los linfocitos B normales se fusionan con las células que no expresan HGPRT ni TK, los linfocitos B proporcionarán las enzimas necesarias para que los híbridos sinteticen ADN y crezcan en un medio HAT.

(Continúa)

Cuadro 4-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: ANTICUERPOS MONOCLONALES *(cont.)*

Para producir un anticuerpo monoclonal específico frente a un antígeno definido, se inmuniza a una rata o un ratón con dicho antígeno y se aíslan linfocitos B del bazo o los ganglios linfáticos del animal. Estos linfocitos B se fusionan a continuación con la línea celular inmortalizada. Las líneas de mieloma son la mejor pareja de fusión para los linfocitos B, porque células similares tienden a fusionarse y formar híbridos estables de una manera más eficiente que las células que no se asemejan. En la práctica actual, las líneas de mieloma que se emplean no producen sus propias inmunoglobulinas y la


Antígeno X
Células de bazo aisladas de un ratón inmunizado con el antígeno X
Mezcla de células de bazo, incluidas algunas productoras de anticuerpos anti-X
Línea de mieloma mutante; incapaz de crecer en un medio de selección HAT; no produce anticuerpos
Fusión
Mezcla de células fusionadas y no fusionadas
Selección *in vitro* en un medio HAT
Sólo crecen en las células fusionadas (hibridomas)
Células «clon» (cada pocillo contiene la progenia de una célula)
Estudio del sobrenadante para detectar la presencia de anticuerpos anti-X y expansión de los clones positivos
Hibridomas productores de anticuerpos monoclonales anti-X

fusión celular se consigue con polietilenglicol. Se seleccionan los híbridos para que crezcan en un medio HAT; en estas condiciones, las células de mieloma que no expresan HGPRT ni TK no fusionadas mueren porque no pueden utilizar la vía alternativa y los linfocitos B no fusionados no pueden sobrevivir más de 1 a 2 semanas porque no están inmortalizados, por lo que sólo los híbridos crecerán en este medio (véase figura). Las células fusionadas se cultivan a una concentración a la que cabe esperar que cada pocillo de cultivo contenga inicialmente una sola célula de hibridoma. El sobrenadante del cultivo de cada pocillo en los que se detecte crecimiento celular se estudia para comprobar la presencia de anticuerpo reactivo con el antígeno utilizado en la inmunización. El método de selección depende del antígeno que se está empleando. Para los antígenos solubles, la técnica habitual es el radioinmunoanálisis (RIA) o el análisis por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA); para los antígenos de superficie celular, se pueden utilizar diversos métodos de análisis de unión de anticuerpos a células viables (véase Apéndice III: Métodos de laboratorio con anticuerpos). Una vez que se han identificado los pocillos positivos (es decir, los que contienen hibridomas productores del anticuerpo deseado), se clonan las células en agar semisólido o mediante dilución limitante y se aíslan los clones productores de anticuerpos mediante otra ronda de selección. Estos hibridomas clonados sintetizan anticuerpos monoclonales de una especificidad deseada. Los hibridomas se pueden crecer en volúmenes importantes o como tumores ascíticos en ratones singénicos para producir grandes cantidades de anticuerpos monoclonales.

A continuación se indican algunas de las aplicaciones más habituales de los hibridomas y los anticuerpos monoclonales:

- Identificación de marcadores fenotípicos distintivos de tipos celulares concretos. La base de la clasificación moderna de los linfocitos y otros leucocitos es la unión de anticuerpos monoclonales específicos de cada población. Éstos se han utilizado para definir los grupos de diferenciación (marcadores CD) para diversos tipos celulares (véase capítulo 3).
- Inmunodiagnóstico. El diagnóstico de muchas enfermedades infecciosas y sistémicas se basa en la detección de antígenos o anticuerpos determinados en la sangre circulante o en los tejidos mediante el empleo de anticuerpos monoclonales en inmunoanálisis.
- Diagnóstico de tumores. Se utilizan anticuerpos monoclonales específicos para la detección de tumores por técnicas de imagen.
- Tratamiento. Diversos anticuerpos monoclonales se utilizan como tratamiento en la actualidad. Algunos ejemplos incluyen el uso de anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral en el tratamiento de la artritis reumatoide, anticuerpos contra CD20 para el tratamiento de las leucemias de linfocitos B, anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico de tipo 2 en pacientes con cáncer de mama, anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular, un promotor de la angiogenia, en pacientes con cáncer de colon, etc.
- Análisis funcional de moléculas de superficie y secretadas. En la investigación inmunológica, los anticuerpos monoclonales que se unen a moléculas de superficie celular y que estimulan o inhiben determinadas funciones celulares constituyen herramientas insustituibles para definir las funciones de las moléculas de superficie, incluidos los receptores de antígenos. Los anticuerpos que se fijan y neutralizan citocinas se emplean de forma habitual para detectar la presencia y las funciones de estas hormonas proteicas *in vitro* e *in vivo*.

En la actualidad, los hibridomas se producen casi siempre mediante la fusión de mielomas de ratón sensibles a HAT con linfocitos B procedentes de ratones, ratas o cricetos inmunizados. Se ha intentado generar anticuerpos monoclonales humanos, principalmente para su administración a pacientes, desarrollando líneas celulares de mieloma humano como parejas de fusión. (Es una norma general considerar que la estabilidad de los híbridos es baja si se fusionan células procedentes de especies que se encuentran muy alejadas en la escala evolutiva y probablemente ésta sea la razón de que los linfocitos B humanos no formen hibridomas con mielomas de ratón con una eficacia elevada.)

Se están utilizando técnicas de ingeniería genética para expandir la utilidad de los anticuerpos monoclonales. El ADN complementario (ADNc) que codifica las cadenas polipeptídicas de un anticuerpo monoclonal puede aislarse de un hibridoma y dichos genes se pueden manipular *in vitro*. Como se comentará más adelante en este capítulo, sólo pequeñas porciones de la molécula del anticuerpo son responsables de su unión al antígeno; el resto de la molécula se puede considerar un «soporte». Esta organización estructural permite que los segmentos de ADN que codifican los sitios de unión al antígeno de un anticuerpo monoclonal murino se «introducen» dentro de un ADNc que codifica una proteína de mieloma humano, creando un gen híbrido. Cuando se expresa, la proteína híbrida resultante, que mantiene la especificidad antigénica, se denomina «anticuerpo humanizado». Es mucho menos probable que los anticuerpos humanizados resulten «extraños» en el ser humano y que induzcan respuestas antígeno-anticuerpo (véase cuadro 4-3) que limiten la utilidad de los anticuerpos monoclonales murinos cuando se administran a pacientes.

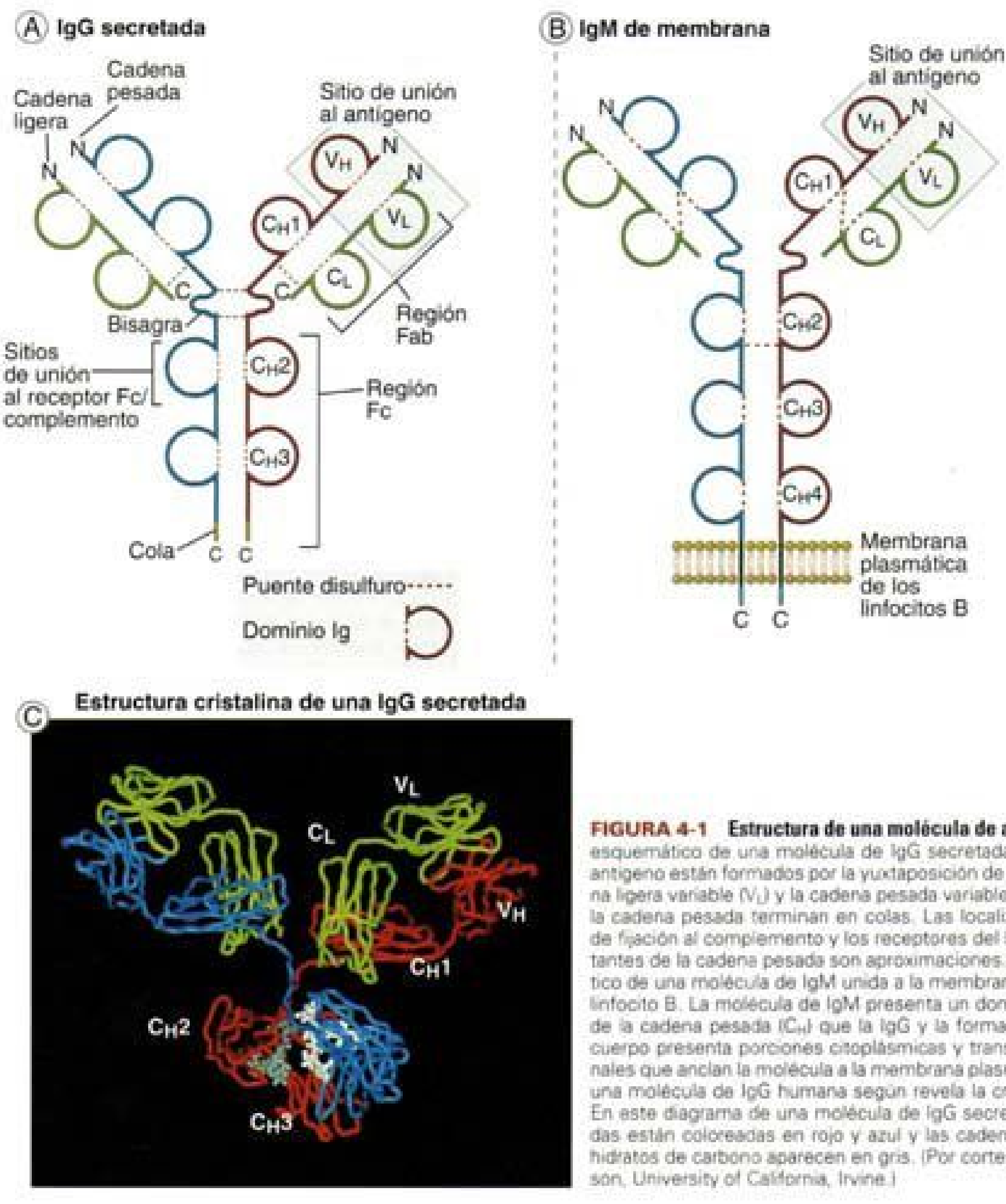
La ingeniería genética también se está empleando para crear moléculas parecidas a anticuerpos monoclonales con una especificidad definida sin la necesidad de producir hibridomas. Un método es el que emplea colecciones aleatorias de ADNc que codifica las regiones de unión al antígeno de los anticuerpos. Estos ADNc se generan a partir de ARN aislados de bazos de ratones inmunizados, mediante la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). A continuación se coloca el ADNc en bacteriófagos para formar bibliotecas de fagos. Aunque las regiones de unión al antígeno de los anticuerpos se forman a partir de dos cadenas polipeptídicas diferentes, se pueden crear lugares de unión sintéticos expresando proteínas de fusión en las que las secuencias de las dos cadenas se unen de forma covalente *en tándem*. Estas proteínas de fusión se pueden expresar sobre las superficies de bacteriófagos y se pueden detectar conjuntos de fagos por su capacidad para unirse a un antígeno en particular. El virus que se une al antígeno contiene presumiblemente ADNc que codifica el sitio de fijación al antígeno sintético deseado. Se aísla el ADNc del virus y se une con el ADN que codifica las partes no relacionadas con la unión al antígeno de una molécula genérica de anticuerpo. El producto final se puede transfectar en un tipo celular adecuado, expresado de forma soluble, purificarse y utilizarse. La ventaja de la tecnología de los fagos radica en el hecho de que el número de lugares de fijación que se puede detectar de la especificidad deseada es de un orden de magnitud tres a cuatro veces mayor que el límite de hibridomas que pueden analizarse en la práctica.

La disponibilidad de poblaciones homogéneas de anticuerpos y de células plasmáticas inmortalizadas productoras de anticuerpos (mielomas e hibridomas) permitió determinar la secuencia completa de aminoácidos y la clonación molecular de moléculas de anticuerpos individuales. La fácil disponibilidad de inmunoglobulinas monoclonales culminó en las determinaciones cristalográficas mediante rayos X de la estructura tridimensional de varias moléculas de anticuerpos y de anticuerpos unidos a antígenos.

Características generales de la estructura de los anticuerpos

Las glucoproteínas del plasma o el suero se clasifican tradicionalmente por sus características de solubilidad en albúminas y globulinas, aunque también se pueden clasificar por su migración en un campo eléctrico, un proceso denominado electroforesis. La mayor parte de los anticuerpos se encuentra en el tercer grupo que migra más rápido de globulinas, denominado **gammaglobulinas** por la tercera letra del alfabeto griego. Otro nombre frecuente para los anticuerpos es **inmunoglobulinas (Ig)**, refiriéndose a la porción de la fracción de la gammaglobulina que confiere la inmunidad. Los términos *inmunoglobulina* y *anticuerpo* se utilizan indistintamente a lo largo de este texto.

Todas las moléculas de anticuerpo comparten las mismas características estructurales básicas, pero muestran una variabilidad importante en las regiones que se unen a los antígenos. Esta variabilidad de las regiones que se unen a los antígenos explica la capacidad de los diferentes anti-


Ⓐ IgG secretada

Ⓑ IgM de membrana

Ⓒ Estructura cristalina de una IgG secretada

FIGURA 4-1 Estructura de una molécula de anticuerpo. A. Diagrama esquemático de una molécula de IgG secretada. Los sitios de unión al antígeno están formados por la yuxtaposición de los dominios de la cadena ligera variable (V_L) y la cadena pesada variable (V_H). Las regiones C de la cadena pesada terminan en colas. Las localizaciones de los lugares de fijación al complemento y los receptores del Fc en las regiones constantes de la cadena pesada son aproximaciones. **B.** Diagrama esquemático de una molécula de IgM unida a la membrana en la superficie de un linfocito B. La molécula de IgM presenta un dominio más de la región C de la cadena pesada (C_H) que la IgG y la forma de membrana del anticuerpo presenta porciones citoplásmicas y transmembranarias C terminales que anclan la molécula a la membrana plasmática. **C.** Estructura de una molécula de IgG humana según revela la cristalografía por rayos X. En este diagrama de una molécula de IgG secretada, las cadenas pesadas están coloreadas en rojo y azul y las cadenas ligeras en verde; los hidratos de carbono aparecen en gris. (Por cortesía del Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine.)

cuerpos para unirse a un elevado número de antígenos estructuralmente diferentes. Se piensa que hay un millón o más de moléculas de anticuerpos diferentes en cada sujeto (teóricamente el repertorio de anticuerpos puede incluir más de 10^9 anticuerpos diferentes), cada una de las cuales presenta secuencias de aminoácidos únicas en sus sitios de unión con el antígeno. Las funciones efectoras y las propiedades fisicoquímicas comunes de los anticuerpos se relacionan con las porciones que no se unen a los antígenos, que muestran relativamente pocas variaciones entre los diferentes anticuerpos.

Una molécula de anticuerpo tiene una estructura básica simétrica compuesta por dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas (figura 4-1). Tanto las cadenas ligeras como las pesadas contienen una serie de unidades homólogas que se repiten, cada una de unos 110 aminoácidos de longitud, y que se repliegan de forma independiente en una estructura globular denominada un **dominio Ig.** Un dominio Ig contiene dos capas de láminas con plegamiento β, compuestas cada una de ellas por tres a cinco hebras de cadenas polipeptídicas antiparalelas (figura 4-2). Las dos capas se mantienen unidas por un puente disulfuro y las hebras adyacentes de cada lámina β están conectadas por bucles cortos. Los aminoácidos de algunos de estos bucles son críticos para el reconocimiento del antígeno, como se analiza más adelante. Otras muchas proteínas importantes en el sistema inmunitario contienen dominios que utilizan el mismo patrón de plegamiento y tienen secuencias de aminoácidos que son similares a las de las Ig. Todas las moléculas que contienen este patrón se considera que pertenecen a la **superfamilia Ig** y se cree que todos los segmentos génicos que codifican los dominios Ig de estas moléculas han evolucionado de un gen ancestral (cuadro 4-2).

Tanto las cadenas pesadas como las ligeras constan de regiones variables amino terminales (V) que participan en el reconocimiento del antígeno y regiones constantes carboxi terminales (C); las regiones C de las cadenas pesadas son las que median las funciones efectoras. En las cadenas pesadas, la región V se compone de un dominio Ig y la región C de tres o cuatro dominios Ig. Cada cadena ligera está compuesta por un dominio Ig en la región V y un dominio Ig en la región C. Las regiones variables se denominan así porque contienen zonas de variabilidad en la secuencia de aminoácidos que distinguen a los anticuerpos elaborados por un clon de linfocitos B de los fabricados por otros clones. La región V de una cadena pesada (V_H) se encuentra yuxtapuesta con la región V de una cadena ligera (V_L) para formar un punto de unión con el antígeno (véase figura 4-1). Debido a que la unidad estructural básica de cada molécula de anticuerpo contiene dos cadenas pesadas y dos ligeras, presenta dos puntos de unión al antígeno. Los dominios de la región C están separados del lugar de unión del antígeno y no participan en el reconocimiento del antígeno. Las regiones C de la cadena pesada interactúan con otras moléculas efectoras y células del sistema inmunitario y, por tanto, median la mayoría de las funciones biológicas de los anticuerpos. Además, los extremos carboxi terminales de las cadenas pesadas anclan a los anticuerpos membranarios a las membranas plasmáticas de los linfocitos B. Las regiones C de las cadenas ligeras no participan en las funciones efectoras ni se fijan directamente a las membranas celulares.

Cada cadena ligera es de aproximadamente 24 kD y cada cadena pesada de 55 a 70 kD. Las cadenas pesadas y ligeras

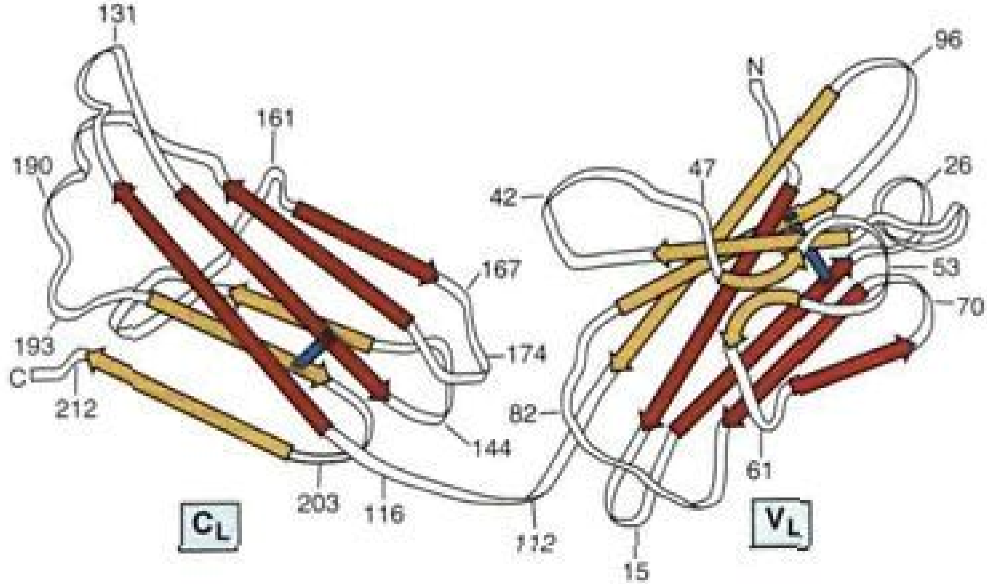
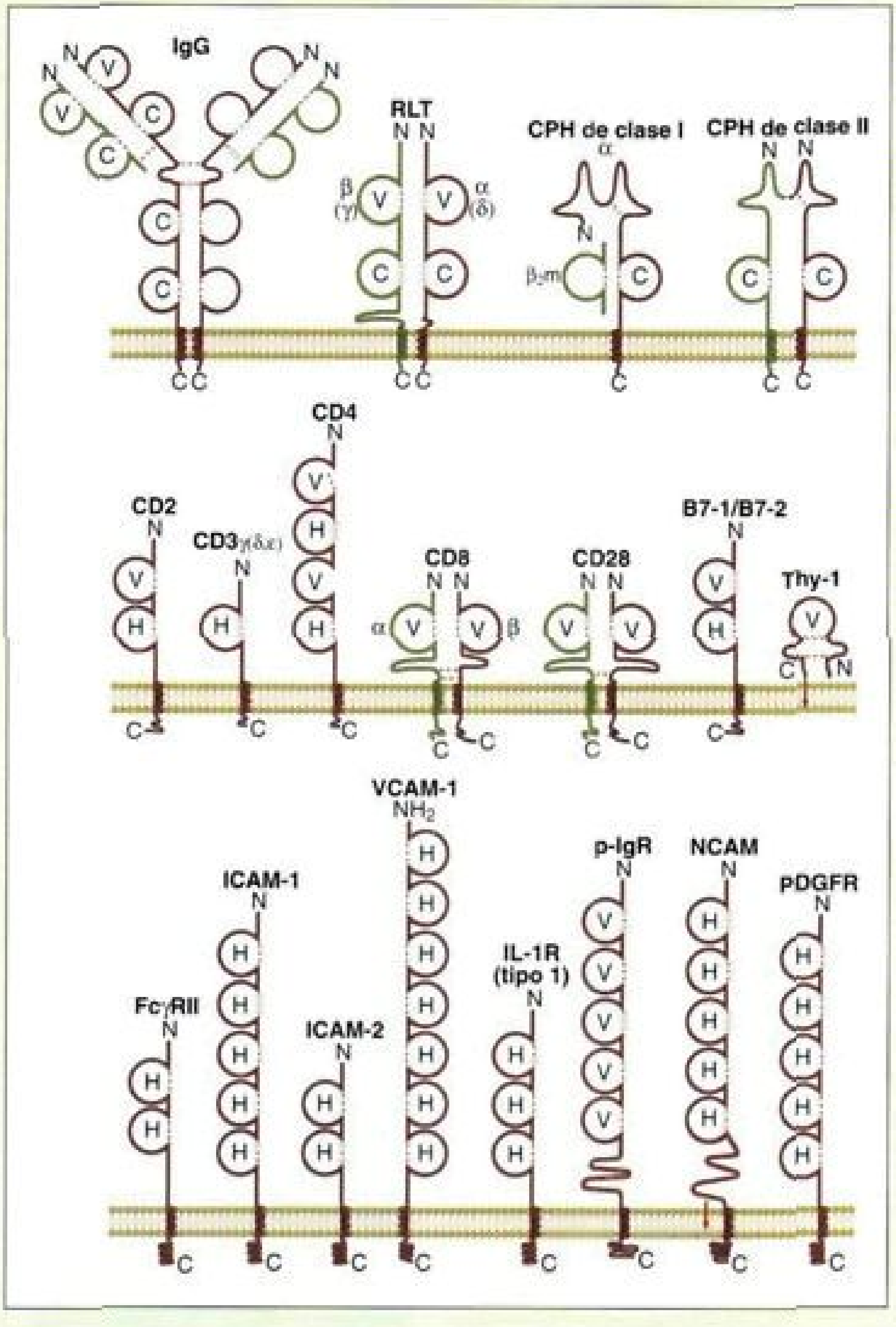


FIGURA 4-2 Estructura de la cadena ligera de un anticuerpo. En este esquema se muestran las estructuras terciaria y cuaternaria de una cadena ligera de una Ig humana. Las regiones variable (V) y constante (C) se pliegan cada una de forma independiente en dominios Ig. Cada dominio está compuesto por dos disposiciones antiparalelas de hebras β representadas por las flechas planas, coloreadas en rojo y amarillo, respectivamente, para formar dos láminas plegadas en β. En el dominio C existen tres y cuatro hebras β en las dos láminas. En el dominio V, que es unos 16 aminoácidos más largo que el dominio C, las láminas están compuestas por cinco y cuatro hebras. Las barras azul oscuro son puentes disulfuro intracatenarios y los números indican las posiciones de los residuos de aminoácidos, comenzando desde el extremo amino (N). Estas estructuras de los dominios C y V de la Ig se encuentran en las porciones extracelulares de muchas otras proteínas de membrana en el sistema inmunitario, tal y como se comenta en el cuadro 4-2. (Adaptado con autorización de Edmundson AB, KR Ely, EE Abola, M Schiffer, and N Panagiotopoulos. Rotational allomerism and divergent evolution of domains in immunoglobulin light chains. Biochemistry 14:3953–3961, 1975. Copyright 1975 American Chemical Society.)

Cuadro 4-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: LA SUPERFAMILIA DE LAS IG

La mayoría de las moléculas solubles y de superficie celular que intervienen en las funciones de reconocimiento, adhesión o unión en el sistema inmunitario de los vertebrados presentan secuencias de aminoácidos parcialmente idénticas y características de su estructura terciaria, que se identificaron originariamente en las cadenas ligeras y pesadas de las Ig. Además, se observaron las mismas características en muchas moléculas que realizan funciones similares y se encuentran fuera del sistema inmunitario. Todas estas proteínas forman parte de la superfamilia Ig (a veces denominada la superfamilia del gen Ig). Una superfamilia, de forma general, se define como un grupo de proteínas en las que hay una homología parcial en la secuencia de aminoácidos, habitualmente de al menos el 15%. Las secuencias parciales comunes a los


IgG
N
V
C
RLT
β (γ)
α (δ)
CPH de clase I
α
β_2m
CPH de clase II
CD4
CD2
$CD3_{\gamma(\delta,\varepsilon)}$
CD8
CD28
B7-1/B7-2
Thy-1
H
VCAM-1
NH_2
ICAM-1
p-IgR
NCAM
PDGFR
IL-1R (tipo 1)
FcγRII
ICAM-2

miembros de una superfamilia contribuyen a menudo a la formación de estructuras terciarias compactas denominadas dominios, y lo más frecuente es que la secuencia completa de un dominio característico de una superfamilia concreta esté codificada por un solo exón. Es muy probable que los miembros de una superfamilia deriven de un gen precursor común por evolución divergente y las proteínas con múltiples dominios podrían pertenecer a más de una superfamilia. El criterio para la inclusión de una proteína en la superfamilia Ig es la presencia de uno o más dominios de Ig (también denominados unidades de homología Ig), que son regiones de 70 a 110 residuos de aminoácidos homólogos a los dominios Ig variables (V) o constantes (C). El dominio de Ig contiene residuos conservados que permiten al polipéptido adoptar una estructura terciaria globular denominada pliegue de anticuerpo (o Ig), compuesto por dos láminas β dispuestas a modo de bocadillo, cada una de ellas a su vez con tres a cinco hebras beta antiparalelas de cinco a diez aminoácidos. Los aminoácidos hidrófobos de las hebras β orientados hacia el interior, que se alternan con otros hidrófilos orientados hacia la parte externa, dan estabilidad a esta estructura en forma de bocadillo. Debido a que los residuos orientados hacia el interior son esenciales para la estabilidad de la estructura terciaria, son los principales elementos de las regiones que son comunes a los miembros de la superfamilia de Ig. Además, normalmente existen cisteínas conservadas que contribuyen a la formación de un bucle unido por puentes disulfuro dentro de la cadena de 55 a 75 aminoácidos (aproximadamente 90 kD). Los dominios de Ig se clasifican como similares a V y similares a C según su homología sea más próxima a los dominios de Ig V o C. Los dominios V están formados por un polipéptido más largo que los dominios C y contienen dos hebras β adicionales en el bocadillo de láminas β. Un tercer tipo de dominio de Ig, denominado C2 o H, presenta una longitud similar a los dominios C, pero tiene secuencias típicas de los dominios tanto C como V.

Utilizando varios criterios de relación evolutiva, tales como la secuencia primaria, la estructura intrón-exón y la capacidad para experimentar reinserciones de ADN, los biólogos moleculares han postulado un esquema, o un árbol genealógico, que representa la evolución de los miembros de la superfamilia de Ig. En este esquema, uno de los primeros acontecimientos fue la duplicación de un gen para un receptor de superficie primordial, seguido por la divergencia de los exones V y C. Los miembros modernos de la superfamilia contienen diferentes números de dominios V o C. La divergencia precoz se refleja por la ausencia de una homología de secuencia significativa en en las unidades V y C de los Ig y del RLT. Otro de los primeros acontecimientos en la evolución de esta familia fue la adquisición de la capacidad de experimentar la recombinación de ADN, lo que ha permanecido como característica singular de los genes de receptores de antígeno miembros de la familia.

La mayoría de los miembros de la superfamilia de Ig identificados (véase figura) son las proteínas integrales de membrana plasmática con dominios Ig en la porción extracelular, los dominios transmembranarios compuestos por aminoácidos hidrófobos y las colas citoplásmicas ampliamente divergentes, normalmente sin actividad enzimática intrínseca. Existen excepciones a estas generalidades. Por ejemplo, los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas tienen colas citoplásmicas con actividad tirosina cinasa, mientras que la molécula Thy-1 carece de cola citoplásmica, pero en cambio está anclada a la membrana por una unión fosfatidilinositol.

Una característica recurrente de los miembros de la superfamilia de Ig es que las interacciones entre los dominios de Ig en las diferentes cadenas polipeptídicas son fundamentales para las funciones de las moléculas. Estas interacciones pueden ser homofílicas, es decir, tienen lugar entre dominios idénticos en cadenas polipeptídicas opuestas de una proteína multimérica, como en el caso del par C_H:C_H para formar las regiones Fc funcionales de las moléculas de Ig. Por otro lado, pueden ser heterofílicas, como ocurre en el caso de los pares V_H:V_L o V_β:V_α para formar los sitios de unión al antígeno de las Ig o las moléculas del RLT, respectivamente. Las interacciones heterofílicas pueden producirse también entre dominios Ig de moléculas totalmente distintas que se expresan en las superficies de células diferentes. Tales interacciones proporcionan fuerzas de adhesión que estabilizan las interacciones intercelulares con importancia inmunitaria. Por ejemplo, la presentación de un antígeno a un linfocito T cooperador por una célula presentadora de antígenos conlleva probablemente interacciones intercelulares heterofílicas en el dominio de Ig entre al menos tres pares de moléculas de la superfamilia de Ig, tales como CD4:CPH de la clase II, CD2:LFA-3 y CD28:B7 (véase capítulo 7). Se han identificado diversos miembros de la superfamilia de Ig en células del sistema nervioso maduro y en desarrollo, lo que es compatible con la importancia funcional de las interacciones intercelulares finamente reguladas en estos lugares.

están unidas covalentemente mediante puentes disulfuro entre cisteínas del extremo carboxiterminal de la cadena ligera y del dominio C_H1 de la cadena pesada. Las interacciones no covalentes entre los dominios V_L y V_H y entre los dominios C_L y C_H1 también pueden contribuir a la asociación de las cadenas ligeras y pesadas. Las dos cadenas pesadas de cada molécula de anticuerpo también están unidas covalentemente por puentes disulfuro. En los anticuerpos IgG, la primera clase de anticuerpos que se analizó estructuralmente, estos puentes se forman entre cisteínas de las regiones C_H2, cerca de la región conocida como bisagra (véase más adelante). En otros isotipos, los puentes disulfuro pueden estar en localizaciones diferentes. Interacciones no covalentes (p. ej., entre los terceros dominios [C_H3]) también pueden contribuir al emparejamiento de las cadenas pesadas.

Las asociaciones entre las cadenas de las moléculas de anticuerpos y las funciones de las diferentes regiones de los anticuerpos se dedujeron por primera vez a partir de experimentos realizados por Rodney Porter en los que se escindió la IgG del conejo con enzimas proteolíticas en fragmentos con diferentes propiedades estructurales y funcionales. En las moléculas de IgG, la bisagra entre los dominios C_H1 y C_H2 de la cadena pesada es la región más susceptible a la escisión proteolítica. Si la IgG del conejo se trata con la enzima papaína en condiciones de proteólisis limitada, la enzima actúa sobre la región de la bisagra y escinde la IgG en tres fragmentos distintos (figura 4-3). Dos de los fragmentos son idénticos entre sí y están formados por la cadena ligera completa (V_L y C_L) asociada a un fragmento V_H-C_H1 de la cadena pesada. Estos fragmentos conservan la capacidad de unirse a un antígeno porque cada uno de ellos contiene

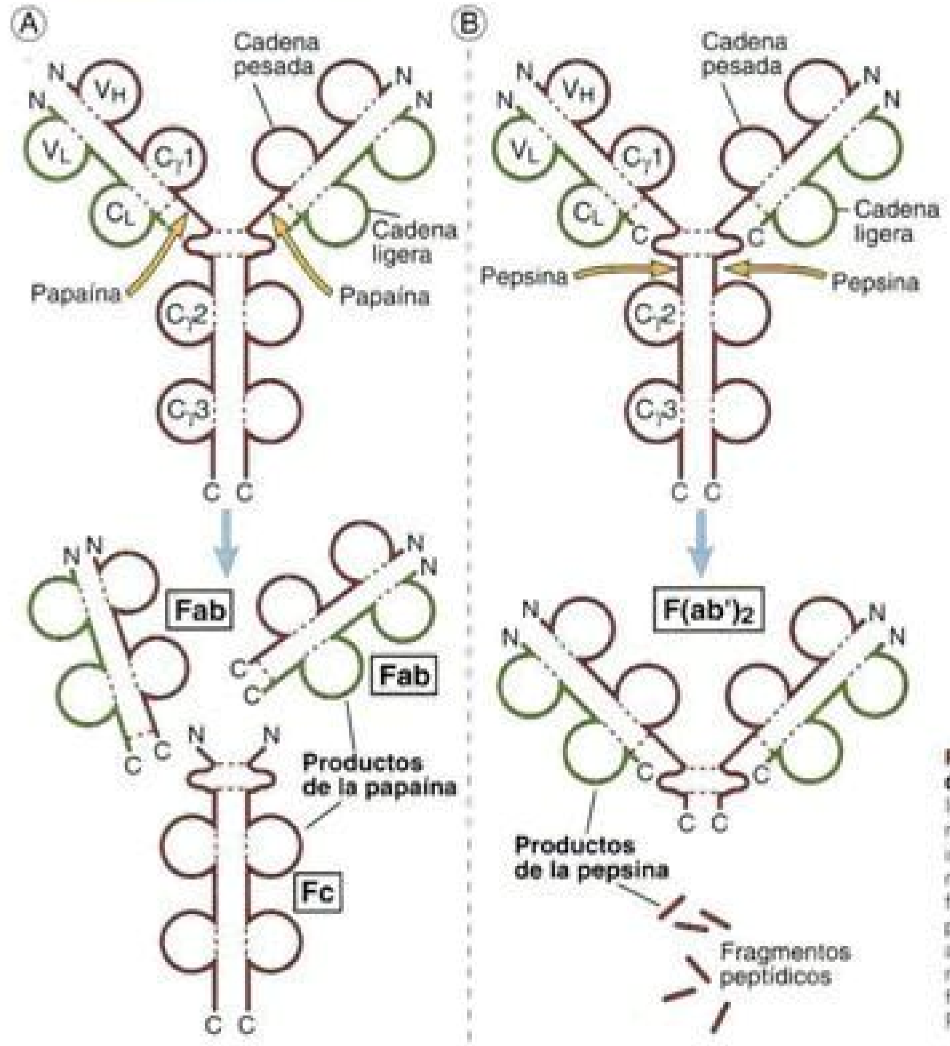


FIGURA 4-3 Fragmentos proteolíticos de una molécula de IgG. Las moléculas de IgG se fragmentan por las enzimas papaína **(A)** y pepsina **(B)** por los puntos que indican las flechas. La digestión con papaína produce la separación de dos lugares de fijación al antígeno (fragmentos Fab) de la porción de la molécula de IgG que se une al complemento y a los receptores Fc (fragmento Fc). La pepsina genera un único fragmento de unión al antígeno bivalente, F(ab')$_2$.

dominios V$_L$ y V$_H$ emparejados, y se denominan fragmentos Fab (fragmento de unión al antígeno). El tercer fragmento está formado por dos péptidos idénticos unidos por puentes disulfuro y que contienen los dominios C$_H$2 y C$_H$3 de la cadena pesada. Este fragmento de la IgG tiene tendencia a autoasociarse y a cristalizar formando un enrejado y, por tanto, se denomina Fc (fragmento cristalizable). Cuando se utiliza pepsina (en lugar de papaína) para escindir la IgG del conejo en condiciones limitantes, la proteólisis se produce distal a la región de la bisagra, generando un fragmento F(ab')$_2$ de unión de la IgG al antígeno con la bisagra y los puentes disulfuro intracatenarios intactos (véase figura 4-3).

Los resultados de la proteólisis limitada con papaína o pepsina de otros isotipos distintos a IgG, o de IgG de otras especies distintas al conejo, no siempre recapitulan los estudios con las IgG del conejo. Sin embargo, la organización básica de la molécula de las Ig que dedujo Porter a partir de sus experimentos es común a todas las moléculas de Ig de todos los isotipos y de todas las especies. De hecho, estos experimentos de proteólisis proporcionaron el primer dato de que las funciones de reconocimiento del antígeno y las funciones efectoras de las moléculas de las Ig están separadas espacialmente.

Características estructurales de las regiones *variables y su relación con la unión* al antígeno

La mayoría de las diferencias en la secuencia entre diferentes anticuerpos se limitan a tres breves segmentos de la región V de la cadena pesada y a tres segmentos de la región V de la cadena ligera. Estos diversos segmentos se conocen como **segmentos hipervariables**, y corresponden a tres bucles que sobresalen y que conectan hebras adyacentes de las láminas beta que forman los dominios V de las proteínas de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig (figura 4-4). Las regiones hipervariables tienen unos 10 aminoácidos de longitud y se mantienen en su posición gracias a las secuencias estructurales más conservadas que constituyen el dominio de Ig de la región V. Los mecanismos génicos que conducen a la variabilidad de aminoácidos se tratan en el capítulo 8. En una molécula de anticuerpo, las tres regiones hipervariables de un dominio V$_L$ y las tres de un dominio V$_H$ se encuentran juntas en el espacio tridimensional para formar una superficie de unión al antígeno. Como estas secuencias forman una superficie que es complementaria a la estructura tridimensional del antígeno al que se une, las regiones hipervariables tam-

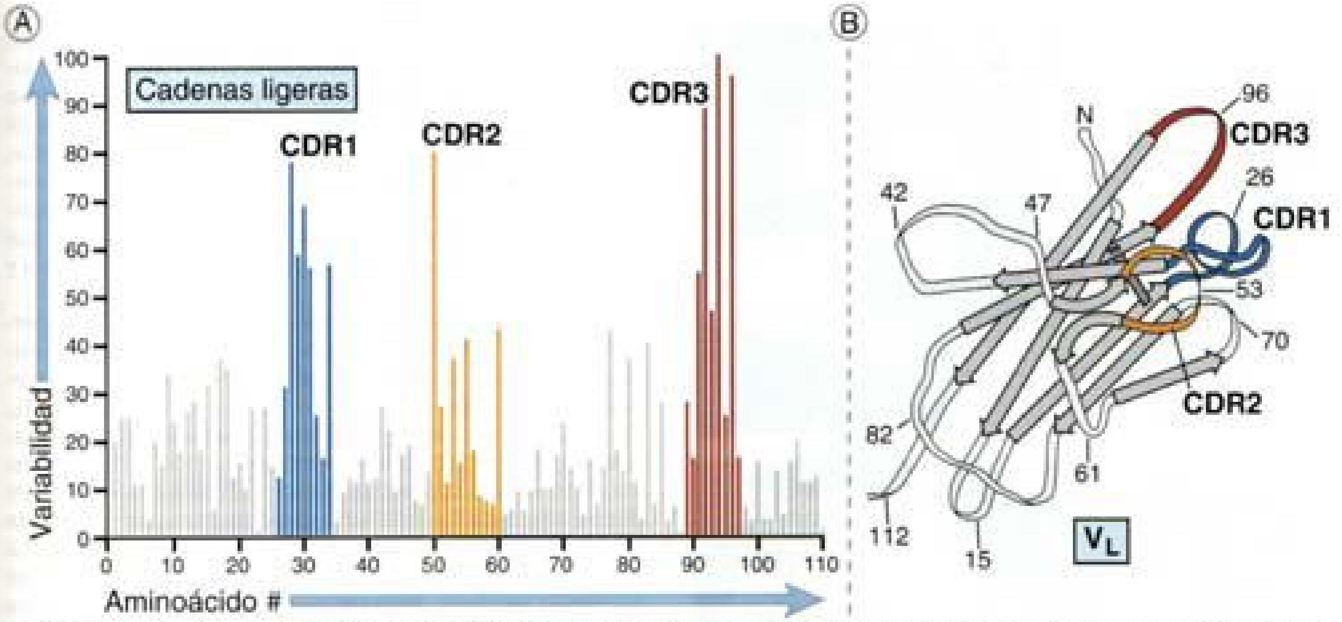


FIGURA 4-4 Regiones hipervariables en las moléculas de Ig. A. Gráfica Kabat-Wu de la variabilidad de aminoácidos en las moléculas de Ig. El histograma representa el grado de variabilidad definido como el número de diferencias en cada residuo de aminoácido entre varias cadenas ligeras de Ig secuenciadas de forma independiente, frente al número de aminoácidos, medido desde el aminoácido terminal. Este método de análisis, elaborado por Elvin Kabat y Tai Te Wu, indica que los aminoácidos más variables se agrupan en tres regiones «hipervariables», coloreadas en azul, amarillo y rojo, correspondientes a CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente. En las cadenas pesadas también existen tres regiones hipervariables. (Por cortesía del Dr. E.A. Kabat, Department of Microbiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York.) **B.** Imagen tridimensional de los anillos CDR hipervariables en el dominio variable de una cadena ligera (V). Se muestra la región V de una cadena ligera con los anillos CDR1, CDR2 y CDR3 coloreados en azul, amarillo y rojo, respectivamente. Estos anillos corresponden a las regiones hipervariables en la gráfica de variabilidad en A. Las regiones hipervariables de las cadenas pesadas (no mostradas) también se localizan en tres anillos y los seis se encuentran yuxtapuestos en la molécula de anticuerpo para formar la superficie de unión al antígeno (véase figura 4-5).

bién se denominan **regiones determinantes de la complementariedad (CDR)**. Estas regiones, procedentes de los extremos aminos V_L o V_H, reciben el nombre de CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente (véase figura 4-4). Las CDR3 de los segmentos tanto V_L como V_H son las más variables de las CDR. Como se estudiará más adelante en el capítulo 8, existen mecanismos génicos especiales para generar una mayor diversidad en la secuencia en CDR3 que en CDR1 y CDR2. Los análisis cristalográficos de anticuerpos revelan que las CDR forman bucles extendidos que quedan expuestos sobre la superficie del anticuerpo y, por tanto, están disponibles para interactuar con el antígeno (véase figura 4-4). Las diferencias en la secuencia entre las CDR de las diferentes moléculas de anticuerpos dan lugar a estructuras químicas singulares que se muestran en las superficies de los bucles que se proyectan y, en consecuencia, a diferentes especificidades por los antígenos. La capacidad de una región V para plegarse en un dominio de Ig se determina principalmente por las secuencias conservadas de las regiones estructurales adyacentes a las CDR. La restricción de la variabilidad de secuencias a tres fragmentos cortos permite que la estructura básica de todos los anticuerpos se mantenga a pesar de la variabilidad entre diferentes anticuerpos.

La unión del antígeno a las moléculas de anticuerpo es fundamentalmente una función de las regiones hipervariables de V_H y V_L. Los análisis cristalográficos de complejos antígeno-anticuerpo muestran que los residuos de aminoácidos de las regiones hipervariables forman contactos múltiples con el antígeno unido (figura 4-5). El contacto más amplio es con la tercera región hipervariable (CDR3), que es también la más variable de las tres. Sin embargo, la unión al antígeno no es únicamente una función de las CDR, de modo que algunos aminoácidos estructurales también pueden contactar con el antígeno. Es más, en la fijación de algunos antígenos, una o más CDR pueden quedar fuera de la zona de contacto, de forma que no participan en la unión antigénica.

Características estructurales de las regiones constantes y su relación con las funciones efectoras

Las moléculas de anticuerpos se pueden dividir en distintas clases y subclases atendiendo a las diferencias en la estructura de sus regiones C de la cadena pesada. Las clases de moléculas de anticuerpos se denominan también **isotipos** y se designan como IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (tabla 4-2). En el ser humano, los isotipos IgA e IgG se pueden subdividir en subclases estrechamente relacionadas o subtipos, denominados IgA1 e IgA2, e IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. (Los ratones, que se utilizan a menudo en el estudio de las respuestas inmunitarias, se diferencian en que el isotipo IgG se divide en las subclases IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3.) Las regiones C de la cadena pesada de todas las moléculas de anticuerpo de un isotipo o subtipo tienen esencialmente la misma secuencia de aminoácidos. Esta secuencia es diferente en los anticuerpos de otros isotipos o subtipos. Las cadenas pesadas se designan con la letra del alfabeto griego correspondiente al isotipo del anticuerpo: IgA1 contiene cadenas pesadas $\alpha1$; IgA2, $\alpha2$; IgD, δ; IgE, ε; IgG1, $\gamma1$; IgG2, $\gamma2$; IgG3, $\gamma3$; IgG4, $\gamma4$; IgM, μ. En los anticuerpos IgM e IgE humanos, las regiones C contienen cuatro

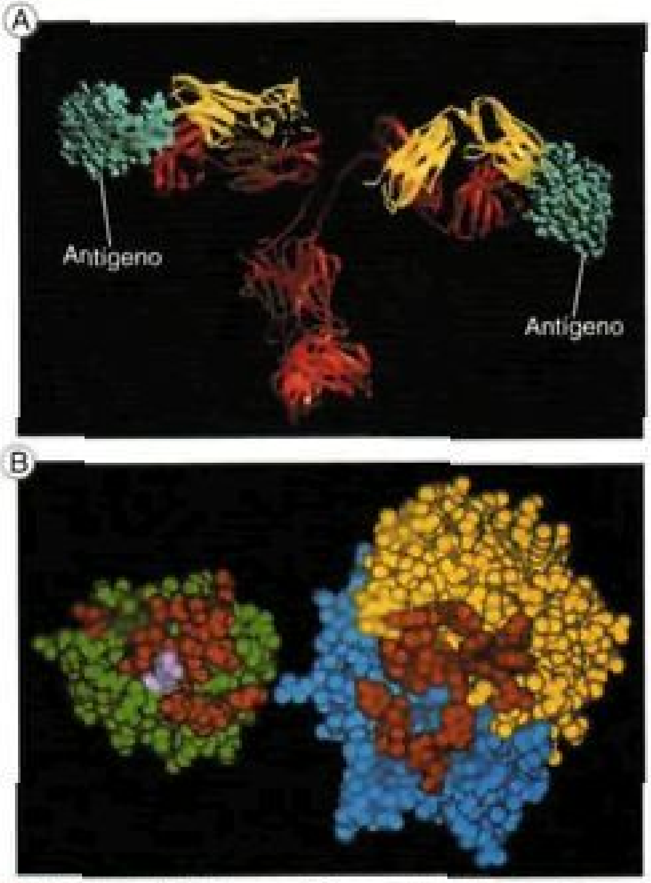


FIGURA 4-5 Unión de un antígeno a un anticuerpo. A. Este modelo de un antígeno proteínico globular (lisozima de pollo) unido a una molécula de anticuerpo muestra cómo el lugar de unión al antígeno puede alojar moléculas solubles en su conformación original (plegada). Las cadenas pesadas del anticuerpo están coloreadas en rojo, las cadenas ligeras en amarillo y el antígeno en azul. (Por cortesía del Dr. Dan Vaughn, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York.) **B.** Se muestra una imagen de las superficies que interactúan de la lisozima del huevo de gallina (en verde) y un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal antilisozima del huevo de gallina (V_H en azul y V_L en amarillo). Los aminoácidos de la lisozima del huevo de gallina y del fragmento Fab que interactúan entre sí se muestran en rojo. Una glutamina crítica de la lisozima (en magenta) encaja en una «hendidura» del anticuerpo. (Esta figura se basa en la figura 3B y se reproduce con autorización de Amit AG, RA Mariuzza, SE Phillips, and RJ Poljak. Three dimensional structure of an antigen antibody complex at 2.8A resolution. Science 233, 747-753, 1986. Copyright 1986 AAAS.)

dominios de Ig en tándem. Las regiones IgG, IgA e IgD constan sólo de tres dominios Ig. Estos dominios se designan C_H y se numeran secuencialmente desde los extremos amino hasta los extremos carboxilo (p. ej., C_H1, C_H2, etc.). En cada isotipo, estas regiones se pueden designar de forma más específica (p. ej., $C_\gamma1$, $C_\gamma2$ en IgG). Los anticuerpos pueden actuar como antígenos cuando se introducen en huéspedes extraños, provocando la síntesis de anti-anticuerpos (cuadro 4-3). Al inmunizar a un animal de una especie con una Ig de otra especie, es posible producir anti-anticuerpos específicos frente a una clase o subclase de Ig; estos anticuerpos se emplean habitualmente en los análisis clínicos y experimentales de las respuestas inmunitarios humorales.

Diferentes isotipos y subtipos de anticuerpos realizan diferentes funciones efectoras. Esto se debe a que la mayoría de las funciones efectoras de los anticuerpos está mediada por la unión de las regiones C de la cadena pesada a los receptores en diferentes células, tales como fagocitos, linfocitos NK y mastocitos, y a proteínas plasmáticas, tales como las proteínas del complemento. Los isotipos y subtipos de anticuerpos difieren en sus regiones C y, por consiguiente, en las moléculas a las que se fijan y en las funciones efectoras que realizan. En la tabla 4-2 están recogidas las funciones efectoras mediadas por cada isotipo de anticuerpo que se estudian con más detalle más adelante en este capítulo y en el capítulo 14.

Las moléculas de anticuerpo son flexibles, lo que les permite unirse a diferentes estructuras antigénicas. Cada anticuerpo contiene al menos dos puntos de unión a los antígenos, cada uno formado por un par de dominios V_H y V_L. Muchas moléculas de Ig pueden orientar sus lugares de fijación de forma que pueden acoplarse a dos moléculas de antígeno en una superficie plana (p. ej., una célula) a la vez (figura 4-6). Esta flexibilidad se debe, en gran parte, a la **zona bisagra** localizada en algunos isotipos entre C_H1 y C_H2. La zona bisagra varía desde 10 a más de 60 aminoácidos en diferentes isotipos. Algunas porciones de esta secuencia adoptan una configuración aleatoria y flexible, lo que permite el movimiento molecular entre C_H1 y C_H2. Algunas de las mayores diferencias entre las regiones constantes de las subclases de IgG están concentradas en la bisagra. Estas diferencias dan lugar a diferentes formas de subtipos de IgG. Además, parte de la flexibilidad de las moléculas de anticuerpos se debe a la capacidad de cada dominio V_H para rotar con respecto al dominio C_H1 adyacente.

Existen dos clases de isotipos de cadenas ligeras denominados κ y λ, que se distinguen por el extremo carboxílico de las regiones constantes (C). Una molécula de anticuerpo tiene dos cadenas ligeras κ o dos cadenas ligeras λ, pero nunca una de cada. Las secuencias de aminoácidos de las regiones C de la cadena ligera κ (C_κ) son diferentes a las de las regiones C de la cadena ligera λ (C_λ), pero todas las secuencias C_λ de las diferentes moléculas de anticuerpos son idénticas, como también lo son las C_κ. A pesar de las diferencias en la secuencia, C_κ y C_λ son estructuralmente homólogas

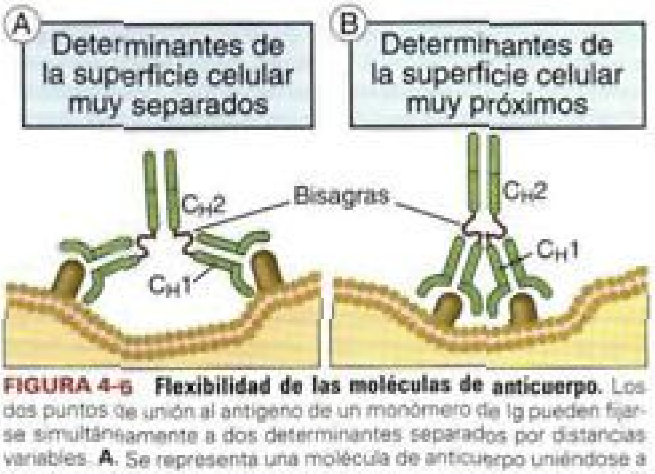
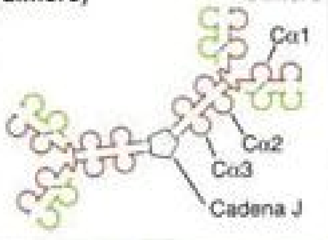
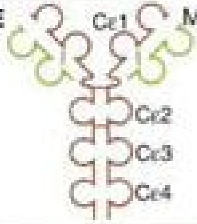
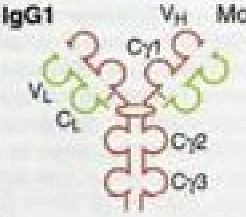
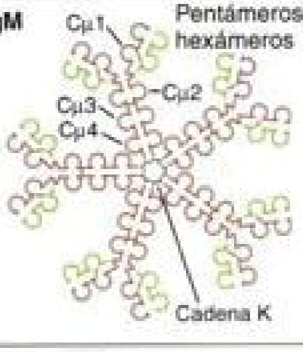

A
Determinantes de la superficie celular muy separados
B
Determinantes de la superficie celular muy próximos
C_H2
Bisagras
C_H2
C_H1
C_H1

FIGURA 4-6 Flexibilidad de las moléculas de anticuerpo. Los dos puntos de unión al antígeno de un monómero de Ig pueden fijarse simultáneamente a dos determinantes separados por distancias variables. **A.** Se representa una molécula de anticuerpo uniéndose a dos determinantes muy separados sobre una superficie celular. **B.** El mismo anticuerpo está unido a dos determinantes que se encuentran bastante próximos. Esta flexibilidad se debe fundamentalmente a las regiones bisagra localizadas entre los dominios C_H1 y C_H2, lo que permite un movimiento independiente de los lugares de fijación al antígeno en relación con el resto de la molécula.

Tabla 4-2. Isotipos de anticuerpos humanos

Isotipos de anticuerpos	Subtipos	Cadena H	Concentr. sérica (mg/ml)	Semivida en suero (días)	Forma secretada	Funciones
IgA	IgA1,2	α(1 o 2)	3,5	6	**IgA (dímero)** Monómero, dímero, trímero  	Inmunidad en las mucosas
IgD	Ninguno	δ	Indicios	3	Ninguno	Receptor del antígeno de linfocitos B vírgenes
IgE	Ninguno	ε	0,05	2	**IgE** Monómero  	Defensa frente a parásitos helmínticos, hipersensibilidad inmediata
IgG	IgG1-4	γ(1,2,3 o 4)	13,5	23	**IgG1** Monómero  V_H Cγ1 V_L C_L Cγ2 Cγ3	Opsonización, activación del complemento, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, inmunidad neonatal, inhibición por retroalimentación de linfocitos B
IgM	Ninguno	μ	1,5	5	**IgM** Pentámeros, hexámeros  	Receptor del antígeno de linfocitos B vírgenes, activación del complemento

Las funciones efectoras de los anticuerpos se comentan con detalle en el capítulo 14.

entre ellas y cada una se pliega en un dominio de Ig. En el ser humano, aproximadamente el 60% de las moléculas de anticuerpos presenta cadenas ligeras κ y el 40% cadenas ligeras λ. En pacientes con tumores de linfocitos B monoclonales existen cambios importantes en esta proporción, debido a que el clon neoplásico produce moléculas de anticuerpos con la misma cadena ligera. De hecho, la proporción de células que portan cadenas λ con respecto a las que llevan cadenas κ suele utilizarse clínicamente en el diagnóstico de linfomas de estirpe B. En ratones, los anticuerpos que contienen κ son unas 10 veces más abundantes que los que portan λ. A diferencia de lo que ocurre en los isotipos de las cadenas pesadas, no se conocen diferencias en la función entre los anticuerpos que contienen κ y λ.

Los anticuerpos se pueden expresar de una forma secretada o asociada a membranas, que difieren en la secuencia de aminoácidos del extremo carboxílico terminal de la región C de la cadena pesada. En la forma secretada, que aparece en la sangre y en otros líquidos extracelulares, la secuencia de la última región C_H termina con aminoácidos cargados e hidrófilos. En la forma membranaria, que se observa sólo en las membranas plasmáticas de los linfocitos

Cuadro 4-3 ▪ EN PROFUNDIDAD: ANTICUERPOS ANTI-Ig: ALOTIPOS E IDIOTIPOS

Las moléculas de anticuerpos son proteínas y, por consiguiente, pueden ser inmunógenas. Los inmunólogos han explotado este hecho para producir anticuerpos específicos frente a las moléculas de Ig que se pueden utilizar como reactivos para analizar la estructura y función de las moléculas de Ig. Para obtener una respuesta antianticuerpo, es necesario que las moléculas de Ig utilizadas para inmunizar a un animal sean reconocidas total o parcialmente como extrañas. El método más simple consiste en inmunizar a un animal de una especie (p. ej., conejo) con moléculas de Ig de una segunda especie (p. ej., ratón). Las poblaciones de anticuerpos generadas por estas inmunizaciones de especies cruzadas son muy específicas frente a los epitopos presentes en las regiones constantes (C) de las cadenas pesadas o ligeras. Los antisueros que se generan de este modo se pueden emplear para definir el isotipo de un anticuerpo.

Cuando se inmuniza un animal con moléculas de Ig derivadas *de otro animal de la misma especie, la respuesta* inmunitaria se limita a los epitopos de la Ig inmunizante que están ausentes o son infrecuentes en las moléculas de Ig del animal que presenta la respuesta. Se han definido dos tipos de determinantes mediante este método. En primer lugar, los determinantes se pueden formar por diferencias estructurales poco importantes (polimorfismos) en las secuencias de aminoácidos localizadas en las porciones conservadas de las moléculas de Ig, denominadas **alótopos.** Todas las moléculas de anticuerpos que comparten un alótopo en particular se dice que pertenecen al mismo **alotipo.** De forma sencilla, un alotipo es el producto proteínico de una forma alélica distinta de un gen de una Ig. Diferentes individuos de una especie pueden heredar dos formas diferentes de cualquier gen de una Ig. La mayoría de los alotopos se localizan en las regiones C de las cadenas ligeras o pesadas, pero algunas se encuentran en las porciones estructurales de las regiones variables (V). Las diferencias alotípicas han sido importantes en el estudio de la genética de las Ig. Por ejemplo, los alotipos detectados por los anticuerpos anti-Ig se utilizaron inicialmente para localizar la posición de los genes de Ig por análisis de acoplamiento. Además, la importante observación de que, en animales homocigotos, todas las cadenas pesadas de un isotipo concreto (p. ej., IgM) comparten el mismo alotipo, incluso cuando las regiones V de estos anticuerpos tienen diferentes secuencias de aminoácidos, proporcionó la primera prueba de que las regiones C de todas las moléculas de Ig de un isotipo concreto están codificadas por un único segmento génico que está separado de los segmentos que codifican las regiones V. Como se comenta en el capítulo 8, ahora sabemos que esta sorprendente conclusión es correcta.

El segundo tipo de determinante en las moléculas de anticuerpos que pueden ser reconocidos como extraños por otros animales de la misma especie es el formado por las regiones hipervariables de los dominios variables de la Ig. Cuando se utiliza una población homogénea de moléculas de anticuerpos (p. ej., una proteína de mieloma o un anticuerpo monoclonal) como un inmunógeno, se sintetizan anticuerpos que reaccionan con los bucles hipervariables concretos de dicho anticuerpo. Estos determinantes son reconocidos como extraños porque normalmente se presentan en cantidades muy pequeñas en un determinado animal (es decir, en un grado demasiado bajo para inducir autotolerancia). Los determinantes característicos de moléculas de anticuerpos individuales se denominan idiótopos y todas las moléculas de *anticuerpos que comparten un idiótopo se considera que pertenecen* al mismo idiótipo. Como se expone en el capítulo 8, las secuencias hipervariables que forman los idiotopos surgen tanto de la diversidad de la línea germinal heredada como de acontecimientos somáticos. Los idiótopos pueden intervenir en la regulación de las funciones de los linfocitos B. La teoría de la regulación de los linfocitos mediante idiotopos de receptores de antígeno, denominada hipótesis de la red, se menciona en el capítulo 11.

Además de los anticuerpos anti-Ig inducidos de forma experimental, los inmunólogos se han interesado en los anticuerpos generados de forma natural que reaccionan con moléculas de Ig propias. Los anticuerpos anti-Ig aparecen especialmente en una enfermedad autoinmunitaria denominada artritis reumatoide (véase capítulo 18), en cuyo contexto se conocen como factor reumatoide. El factor reumatoide suele ser un anticuerpo IgM que reacciona con las regiones constantes de las IgG propias. El significado del factor reumatoide en la patogenia de la artritis reumatoide todavía se desconoce.

Los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de ratón pueden elaborar anticuerpos contra la Ig de ratón, lo que se conoce como respuesta de anticuerpos humanos antiratón (HAMA). Estos anticuerpos anti-Ig eliminan los monoclonales inyectados. Los anticuerpos humanizados se han desarrollado para solventar este problema, pero incluso ellos contienen regiones hipervariables derivadas del anticuerpo monoclonal original que pueden desencadenar una respuesta en los pacientes tratados.

B que sintetizan el anticuerpo, la última región C_H va seguida por 26 aminoácidos con cadenas hidrófobas y un número variable de aminoácidos básicos (figura 4-7). En las moléculas de IgM e IgD membranarios, la porción citoplásmica de la cadena pesada es corta, con sólo tres aminoácidos de longitud; en las moléculas de IgG e IgE de membrana es algo más larga, alcanzando hasta 30 aminoácidos de longitud.

Las IgG e IgE secretadas y todas las moléculas de Ig membranarias, independientemente del isotipo, son monoméricas con respecto a la unidad estructural básica del anticuerpo (es decir, contienen dos cadenas ligeras y dos pesadas). Por otro lado, las formas secretadas de IgM e IgA forman complejos multiméricos en los que dos o más de las unidades estructurales nucleares de cuatro cadenas del anticuerpo están unidas por enlaces covalentes. Estos complejos están formados por interacciones entre regiones, denominadas piezas de cola, que se localizan en los extremos carboxílicos terminales de las cadenas pesadas μ y α (véase tabla 4-2). Las moléculas de IgA e IgM multiméricas contienen también un polipéptido adicional de 15 kD que se denomina cadena de unión (J), que está unido mediante puentes disulfuro a las piezas de cola y sirve para estabilizar los complejos multiméricos y para transportar los multímeros a través de los epitelios desde el extremo basolateral hasta el luminal.

Síntesis, ensamblaje y expresión de las moléculas de Ig

Las cadenas pesadas y ligeras de Ig, como la mayoría de las proteínas membranarias y secretadas, se sintetizan en ribosomas rodeados de membrana en el retículo endoplásmico

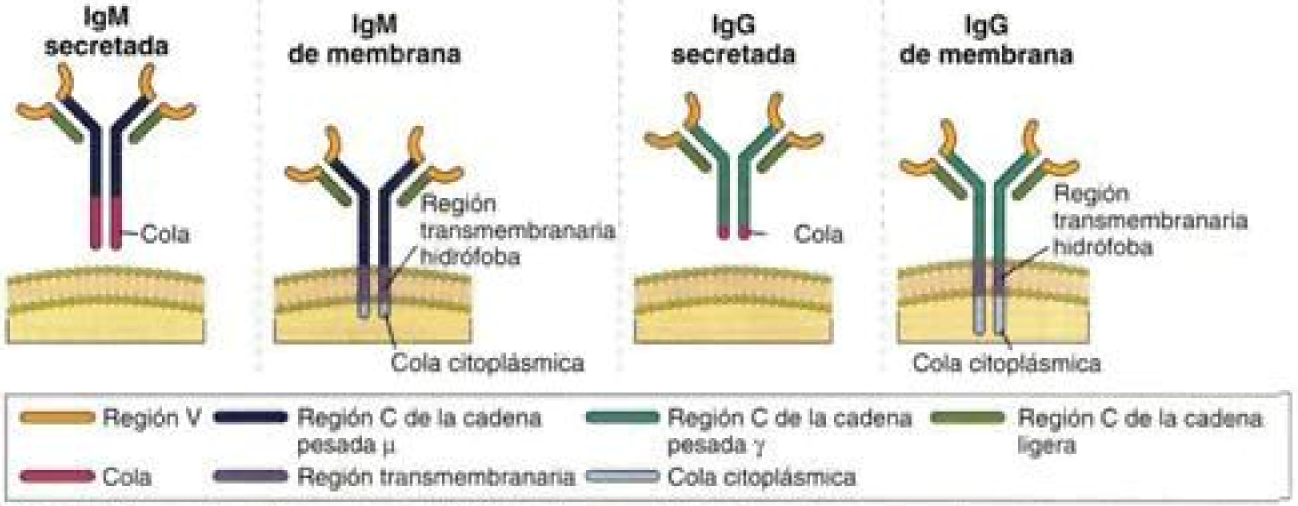

IgM secretada
Cola
IgM de membrana
Región transmembranaria hidrófoba
Cola citoplásmica
IgG secretada
Cola
IgG de membrana
Región transmembranaria hidrófoba
Cola citoplásmica
Región V
Región C de la cadena pesada μ
Región C de la cadena pesada γ
Región C de la cadena ligera
Cola
Región transmembranaria
Cola citoplásmica

FIGURA 4-7 Formas de membrana y secretada de las cadenas pesadas de Ig. Las formas de membrana de las cadenas pesadas de Ig, pero no las secretadas, contienen regiones transmembranarias constituidas por residuos de aminoácidos hidrófobos y dominios citoplásmicos que difieren significativamente entre los diferentes isotipos. La porción citoplásmica de la forma de membrana de la cadena μ contiene sólo tres residuos, mientras que la región citoplásmica de las cadenas pesadas de Ig contiene 20-30 residuos. Las formas secretadas de los anticuerpos terminan en colas C-terminales, que difieren también entre los isotipos; μ tiene una cola larga (21 residuos) que está implicada en la formación pentamérica, mientras que las cadenas Ig sólo presentan una cola corta (tres residuos).

rugoso. La proteína se transloca hacia el interior del retículo endoplásmico, y las cadenas pesadas de las Ig son N-glucosiladas durante el proceso de translocación. El plegamiento correcto de las cadenas pesadas de Ig y su ensamblaje con las cadenas ligeras están regulados por unas proteínas situadas en el retículo endoplásmico denominadas «carabinas». Estas proteínas, que incluyen calnexina y una molécula llamada BiP (*binding protein*, proteína de unión), se fijan a polipéptidos de Ig recién sintetizados y aseguran que se retengan o destinen a la degradación a no ser que sean plegados correctamente e incorporados a moléculas de Ig. La asociación covalente de las cadenas pesadas y ligeras, creada por la formación de puentes disulfuro, y la glucosilación ligada a los extremos N se producen también en el retículo endoplásmico. Después del ensamblaje, las moléculas de Ig se liberan de las nodrizas y se dirigen a las cisternas del aparato de Golgi, donde se modifican los hidratos de carbono y se transportan los anticuerpos a la membrana plasmática en vesículas, donde se fijan a la membrana celular o son secretados por un proceso de exocitosis. Otras proteínas que se unen a la Ig se regulan de forma coordinada. Así, por ejemplo, los anticuerpos IgA e IgM secretados se mantienen como multímeros debido a las cadenas J unidas a ellos. En las células que sintetizan estos anticuerpos, la transcripción de los genes de las cadenas pesadas y ligeras de la Ig se acompaña de la transcripción y la biosíntesis coordinadas de la cadena J.

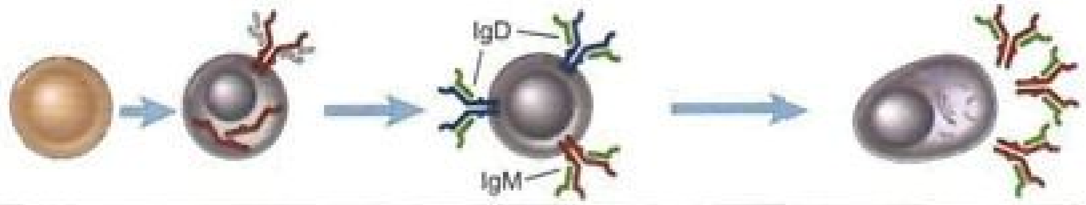
La maduración de los linfocitos B a partir de sus precursores de la médula ósea se acompaña de cambios específicos en la expresión del gen de Ig, lo que da lugar a la producción de moléculas de Ig en diferentes formas (figura 4-8). La primera célula en el linaje del linfocito B que produce polipéptidos de Ig, denominada linfocito pre-B, sintetiza la forma membranaria de la cadena pesada. Estas cadenas μ se asocian a proteínas denominadas sustitutos de cadenas ligeras para formar el receptor de los linfocitos pre-B, y una pequeña proporción del receptor sintetizado del linfocito pre-B se expresa en la superficie celular. Los linfocitos B inmaduros y maduros producen cadenas ligeras κ o λ, que se asocian a proteínas μ para formar moléculas de IgM. Los linfocitos B maduros expresan formas de membrana de IgM e IgD (cadenas pesadas μ y δ asociadas a cadenas ligeras κ o λ). Estos receptores de Ig membranaria actúan como receptores de superficie celular que reconocen antígenos e inician el proceso de activación de los linfocitos B. Los receptores del antígeno de los linfocitos B se asocian de forma no covalente a otras dos proteínas de membrana, Igα e Igβ, que realizan funciones de emisión de señales y son fundamentales para la expresión de superficie de las IgM e IgD. Los acontecimientos moleculares y celulares en la maduración de los linfocitos B que justifican estos cambios en la expresión de los anticuerpos se tratarán con más detalle en el capítulo 8.

Cuando los linfocitos B maduros son activados por los antígenos y otros estímulos, se diferencian en células secretoras de anticuerpos. Este proceso se acompaña además de modificaciones del patrón de síntesis de Ig. Uno de estos cambios es la mayor producción de la forma secretada de Ig en contraposición a la forma de membrana. Esta alteración se produce al nivel del procesamiento postranscripcional y se analizará en el capítulo 10. La segunda variación es la expresión de isotipos de cadenas pesadas de Ig diferentes de IgM e IgD. Este proceso, denominado intercambio de isotipo (o clase) de cadenas pesadas, se describirá más adelante en este capítulo y con más detalle en el capítulo 10, cuando se comente la activación de los linfocitos B.

UNIÓN DE LOS ANTICUERPOS A LOS ANTÍGENOS

Características de los antígenos biológicos

Un **antígeno** es cualquier sustancia que puede unirse específicamente a una molécula de anticuerpo o a un receptor del linfocito T. Los anticuerpos pueden reconocer como antígenos a casi todos los tipos de moléculas biológicas, tales como metabolitos intermediarios simples, azúcares, lípi-



Fase de maduración	Célula pluripotencial	Linfocito pre-B	Linfocito B inmaduro	Linfocito B maduro	Linfocito B activado	Célula secretora de anticuerpos
Patrón de síntesis de inmunoglobulinas	Ninguna	Cadena pesada μ citoplasmática	IgM de membrana	IgM, IgD de membrana	Secreción de Ig en pocas cantidades; cambio de isotipo de cadenas pesadas; maduración de la afinidad	Secreción de Ig en cantidad elevada; Ig de membrana reducida

FIGURA 4-8 Expresión de inmunoglobulinas durante la maduración de los linfocitos B. Se muestran las fases de maduración de los linfocitos B con los cambios asociados en la producción de cadenas ligeras y pesadas de Ig. La cadena pesada de IgM se muestra en rojo; la de IgD, en azul; y la cadena ligera, en verde. Los acontecimientos moleculares que acompañan a estos cambios se tratarán en los capítulos 8 y 10.

dos, autacoides y hormonas, así como a macromoléculas tales como hidratos de carbono complejos, fosfolípidos, ácidos nucleicos y proteínas. Esto contrasta con los linfocitos T, que sólo reconocen péptidos (véase capítulo 6).

Aunque todos los antígenos son reconocidos por linfocitos específicos o por anticuerpos, sólo algunos antígenos son capaces de activar a los linfocitos. Las moléculas que estimulan respuestas inmunológicas se denominan **inmunógenos.** Sólo las macromoléculas son capaces de estimular a los linfocitos B para que inicien las respuestas inmunitarias humorales, porque la activación de los linfocitos B precisa la aproximación (entrecruzamiento) de múltiples receptores del antígeno, o precisa antígenos proteínicos para obtener la cooperación de los linfocitos T. Las sustancias químicas pequeñas, como el dinitrofenol, pueden unirse a los anticuerpos, pero no pueden activar a los linfocitos B por sí mismas (es decir, no son inmunógenos). Para generar anticuerpos específicos frente a estas sustancias químicas pequeñas, los inmunólogos las fijan normalmente a macromoléculas antes de la inmunización. En estos casos, la sustancia química se denomina **hapteno,** y la macromolécula, **transportador.** El complejo hapteno-transportador, a diferencia del hapteno aislado, puede actuar como un inmunógeno (véase capítulo 10). Un segundo método para hacer que un hapteno sea inmunógeno es hacer que sea multivalente, como se analiza más adelante, con frecuencia uniendo varias moléculas de hapteno a una única molécula de un polisacárido.

Las macromoléculas, como las proteínas, los polisacáridos y los ácidos nucleicos, suelen ser mucho más grandes que los puntos de unión al antígeno de una molécula de anticuerpo (véase figura 4-5). Por tanto, cualquier anticuerpo se fija sólo a una porción de la macromolécula, que se denomina **determinante** o **epítopo.** Estas dos palabras son sinónimos y se utilizarán indistintamente a lo largo del libro. Las macromoléculas contienen por lo general múltiples determinantes, algunos de los cuales pueden estar repetidos y cada uno, por definición, puede unirse a un anticuerpo. La presencia de múltiples determinantes idénticos en un antígeno se conoce como **polivalencia** o **multivalencia.** La mayor parte de las proteínas globulares no contiene epítopos idénticos múltiples, a menos que se encuentren formando agregados. En el caso de los polisacáridos y los ácidos nucleicos, muchos de los epítopos idénticos pueden estar espaciados de forma regular, de modo que se dice que las moléculas son polivalentes. Las superficies celulares, incluidas las de los microbios, muestran con frecuencia formaciones polivalentes de determinantes antigénicos de proteínas o hidratos de carbono. Los antígenos polivalentes pueden inducir el agrupamiento de receptores del linfocito B y así inician el proceso de activación del linfocito B.

La configuración espacial de los diferentes epítopos en una molécula de proteína puede influir en la unión de los anticuerpos de diferentes maneras. Cuando los determinantes están bien separados, se pueden unir dos o más moléculas de anticuerpo al mismo antígeno proteínico sin que se influyan entre sí; se considera que estos determinantes no producen solapamiento. Cuando dos determinantes están próximos entre sí, la unión del anticuerpo al primero puede provocar una interferencia estérica en la unión al segundo; se dice que estos determinantes presentan solapamiento. En casos menos frecuentes, la unión del primer anticuerpo puede producir un cambio de conformación en la estructura del antígeno, lo que influye de forma positiva o negativa en la unión del segundo anticuerpo mediante un obstáculo diferente a la interferencia estérica. Estas interacciones reciben el nombre de efectos alostéricos.

Cualquier forma o superficie disponible en una molécula que pueda ser reconocida por un anticuerpo constituye un determinante antigénico o epítopo. Los determinantes antigénicos se pueden definir en cualquier tipo de compuesto, incluyendo, entre otros, carbohidratos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. En el caso de las proteínas, la formación de algunos determinantes depende únicamente de una estructura covalente y la formación de otros determinantes refleja una estructura terciaria (figura 4-9). Los epítopos formados por varios aminoácidos adyacentes reciben el nombre de **determinantes lineales.** El lugar de fijación al antígeno de un anticuerpo puede acomodarse normalmente a un determinante lineal compuesto hasta por seis aminoácidos. Cuando los determinantes lineales aparecen en la superficie externa o en una región de conformación extendida en la proteína plegada original, pueden ser accesibles a los anticuerpos. Lo más habitual es que los determinantes lineales sean inaccesibles en la conformación original y aparezcan sólo cuando la proteína está desnaturalizada. Por otro lado, los **determinantes tridimensionales** están constitui-

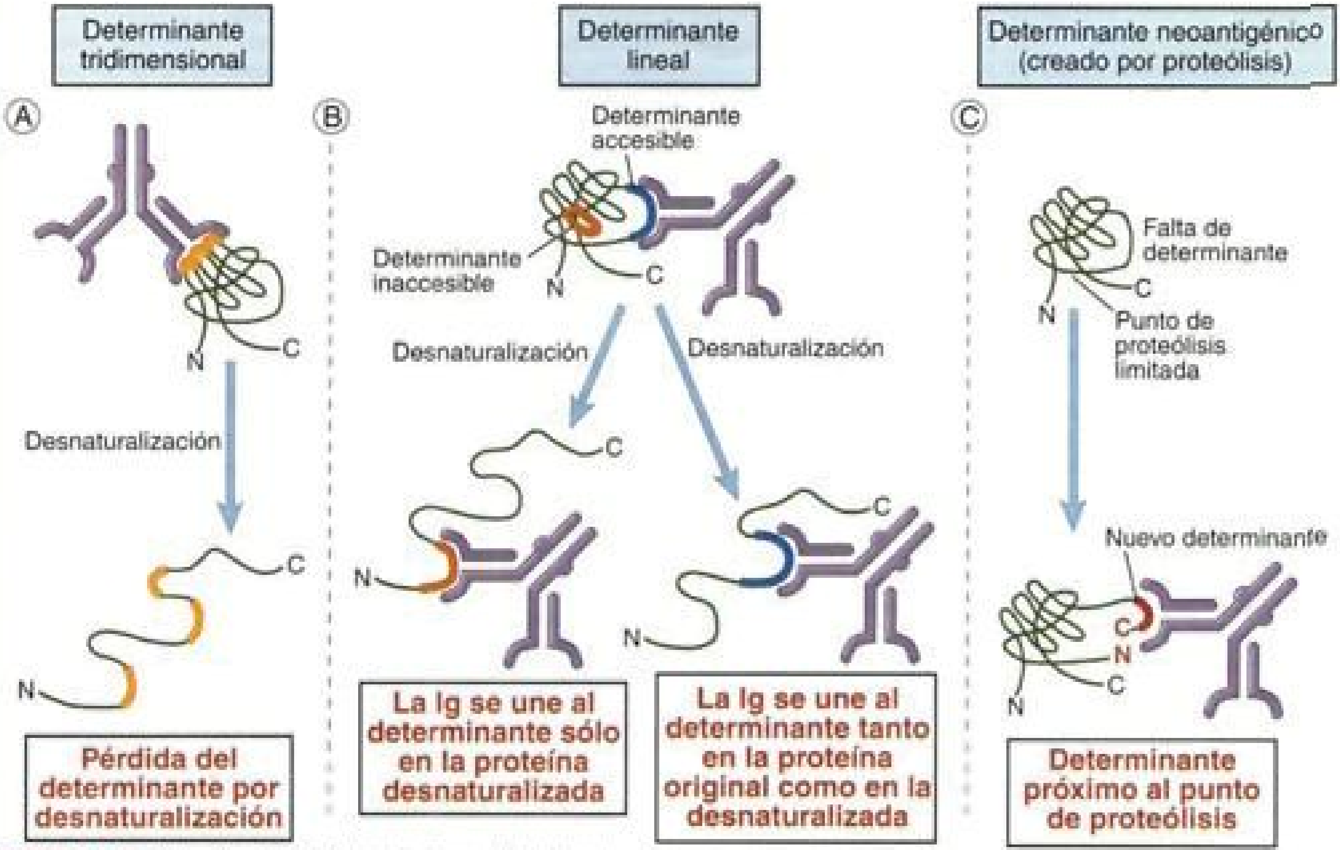

Determinante tridimensional
Determinante lineal
Determinante neoantigénico (creado por proteólisis)
A
B
C
Determinante accesible
Determinante inaccesible
Falta de determinante
Punto de proteólisis limitada
N
C
Desnaturalización
Desnaturalización
Desnaturalización
Nuevo determinante
Pérdida del determinante por desnaturalización
La Ig se une al determinante sólo en la proteína desnaturalizada
La Ig se une al determinante tanto en la proteína original como en la desnaturalizada
Determinante próximo al punto de proteólisis

FIGURA 4-9 Naturaleza de los determinantes antigénicos. Los determinantes antigénicos (que se muestran en naranja, rojo y azul) pueden depender del plegamiento de las proteínas (estructura tridimensional), así como de la estructura primaria. Algunos determinantes son accesibles en las proteínas originales y se pierden con la desnaturalización **(A)**, mientras que otros quedan expuestos sólo al desplegarse la proteína **(B)**. De las modificaciones postsintéticas, como la rotura de un enlace peptídico, surgen nuevos determinantes **(C)**.

dos por aminoácidos que no están en una secuencia, pero que quedan yuxtapuestos en el espacio al plegarse la proteína. Para confirmar si una proteína se encuentra desnaturalizada o en su conformación original, se pueden emplear anticuerpos específicos frente a ciertos determinantes lineales y tridimensionales, respectivamente. Las proteínas pueden sufrir modificaciones tales como fosforilación o proteólisis. Estas modificaciones, al alterar la estructura covalente, pueden generar nuevos epítopos. Tales epítopos se denominan **determinantes neoantigénicos** y también pueden ser reconocidos por anticuerpos específicos.

Bases estructurales y químicas de la unión al antígeno

Los sitios de unión al antígeno de la mayoría de los anticuerpos son superficies planas que pueden acomodar epítopos tridimensionales de macromoléculas, lo que permite que los anticuerpos se fijen a macromoléculas grandes (véase figura 4-5). Como se comenta en el capítulo 5, esta es una diferencia clave entre los puntos de unión al antígeno de las moléculas de anticuerpos y los de otras moléculas que fijan antígenos del sistema inmunitario, a saber, las moléculas del CPH, que contienen hendiduras de unión al antígeno que se unen a péptidos pequeños, pero no a proteínas globulares originales (véase tabla 4-1). En algunos casos, como los anticuerpos específicos frente a hidratos de carbono pequeños, el antígeno se fija en una hendidura entre los dominios V_L y V_H.

El reconocimiento del antígeno por el anticuerpo implica una unión reversible, no covalente. Diversos tipos de interacciones no covalentes pueden contribuir a la unión del antígeno al anticuerpo, tales como fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals e interacciones hidrófobas. La importancia relativa de cada una de ellas depende de las estructuras de los lugares de fijación de cada anticuerpo y de los determinantes antigénicos. La fuerza de la unión entre una zona de fijación de un anticuerpo y un epítopo de un antígeno se denomina **afinidad** del anticuerpo. La afinidad se representa normalmente por una constante de disociación (K_d) que indica la concentración de antígeno que se necesita para ocupar los sitios de unión de la mitad de las moléculas de anticuerpos presentes en una solución de anticuerpos. Una K_d menor indica una afinidad de interacción más alta o más fuerte porque se necesita una concentración menor de antígeno para ocupar los lugares de fijación. La K_d de los anticuerpos producidos en una respuesta inmunitaria normal suele oscilar entre 10^{-7} y 10^{-11} M. El suero de un sujeto inmunizado contendrá una mezcla de anticuerpos con afinidades diferentes por el antígeno, dependiendo principalmente de las secuencias de aminoácidos de las CDR.

Como la región bisagra de los anticuerpos proporciona flexibilidad, un solo anticuerpo puede unirse a un antígeno multivalente por más de un punto de unión. Para las IgG o IgE, esta fijación puede implicar, como máximo, a dos lugares de unión, uno en cada Fab. Sin embargo, en las IgM pentaméricas, un solo anticuerpo puede unirse hasta en 10 sitios diferentes (figura 4-10). Los antígenos polivalentes tendrán más de una copia de un determinante concreto. Aunque la afinidad de cualquier punto de unión será la misma para cada epítopo de un antígeno polivalente, la fuerza de la unión del anticuerpo al antígeno debe tener en cuenta la fijación de todos los lugares a todos los epítopos disponibles. Esta fuerza de unión global se conoce como **avidez** y es mucho mayor que la afinidad de cualquier punto de unión al antígeno. Por tanto, una molécula de IgM de afinidad baja puede unirse fuertemente a un antígeno polivalente debido *a que muchas interacciones de afinidad baja (hasta 10 por* molécula de IgM) pueden producir una única interacción de avidez alta.

Las interacciones polivalentes entre el antígeno y el anticuerpo son importantes biológicamente porque muchas de las funciones efectoras de los anticuerpos se desencadenan de forma óptima cuando dos o más moléculas de anticuerpo se encuentran cerca una de otra al unirse a un antígeno polivalente. Si se mezcla en un tubo de ensayo un antígeno polivalente con un anticuerpo específico, interactúan formando inmunocomplejos (figura 4-11). A la concentración adecuada, denominada zona de equivalencia, el anticuerpo y el antígeno forman una red de moléculas unidas con numerosos puentes cruzados de forma que la mayoría o todas las moléculas de antígeno y de anticuerpo se encuentran acopladas en grandes masas. Los inmunocomplejos se pueden romper en agregados más pequeños incrementando la concentración del antígeno, de forma que las moléculas de antígeno libre desplacen al antígeno unido al anticuerpo (zona de exceso de antígeno) o aumentando la concentración del anticuerpo, de manera que las moléculas de anticuerpo libre desplacen al anticuerpo unido al antígeno (zona de exceso de anticuerpo). Cuando la zona de equivalencia se produce *in vivo*, se pueden formar grandes inmunocomplejos circulantes en la sangre. Los inmunocomplejos atrapados o formados en los tejidos pueden desencadenar una reacción inflamatoria, que da lugar a enfermedades por inmunocomplejos (véase capítulo 18).

RELACIONES ENTRE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS MOLÉCULAS DE ANTICUERPOS

Muchas de las características estructurales de los anticuerpos son fundamentales para su capacidad de reconocer antígenos y sus funciones efectoras. En este apartado vamos a intentar explicar brevemente de qué forma la estructura de los anticuerpos contribuye a sus funciones.

Características relacionadas con el reconocimiento del antígeno

Los anticuerpos son capaces de reconocer de forma específica una amplia variedad de antígenos con diferentes afinidades. Todas las características relacionadas con el reconocimiento del antígeno reflejan las propiedades de las regiones V del anticuerpo.

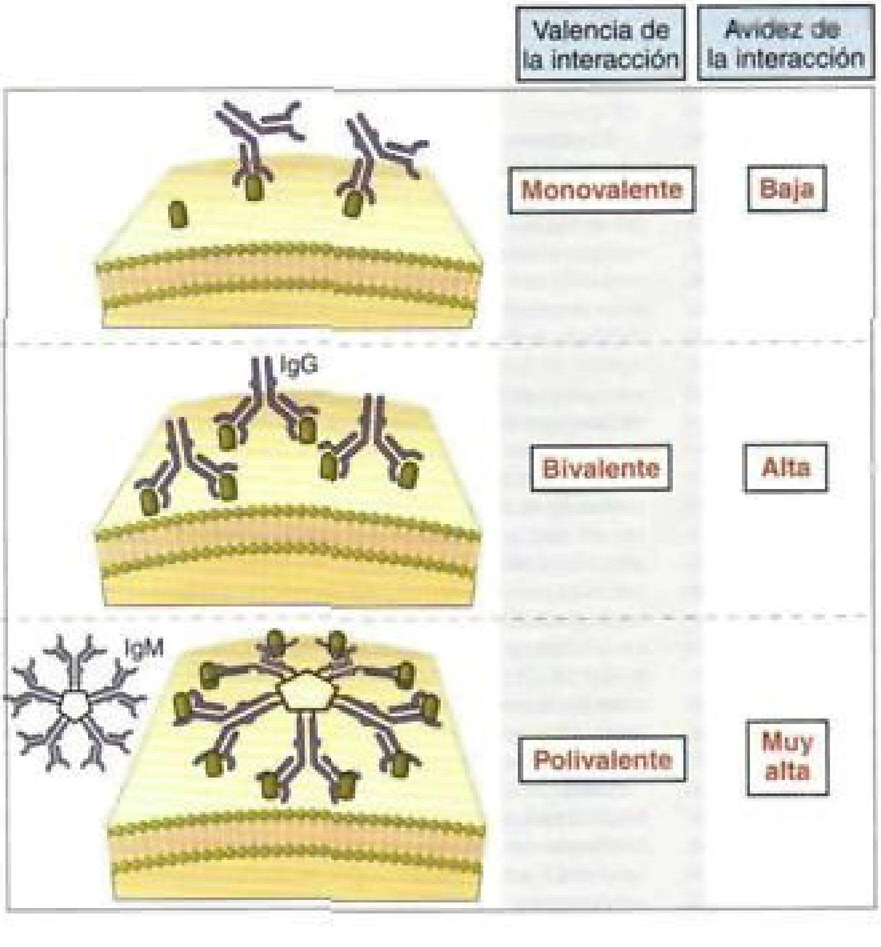


FIGURA 4-10 Valencia y avidez de las interacciones antígeno-anticuerpo. Los antígenos monovalentes, o epítopos muy espaciados en las superficies celulares, interactuarán con un único punto de unión de una molécula de anticuerpo. Aunque la afinidad de esta interacción puede ser alta, la avidez global es relativamente baja. Cuando determinantes repetidos en una superficie celular se encuentran suficientemente juntos, los dos lugares de unión al antígeno de una única molécula de IgG se pueden unir, permitiendo una interacción bivalente con mayor avidez. La zona bisagra de las moléculas de IgG se adapta al cambio de forma necesario para el acoplamiento simultáneo de los dos puntos de unión. Las moléculas de IgM tienen 10 lugares de fijación idénticos que, en teoría, se pueden unir simultáneamente con 10 determinantes repetidos en una superficie celular, dando lugar a una interacción polivalente con una avidez muy elevada.

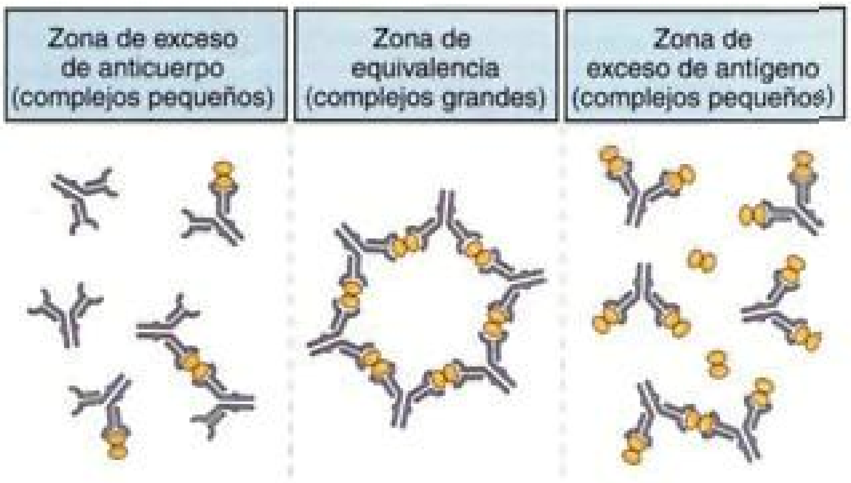

Zona de exceso de anticuerpo (complejos pequeños)
Zona de equivalencia (complejos grandes)
Zona de exceso de antígeno (complejos pequeños)

FIGURA 4-11 Complejos antígeno-anticuerpo. Los tamaños de los complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) son función de las concentraciones relativas de antígeno y anticuerpo. Los complejos grandes se forman con concentraciones de anticuerpos y antígenos multivalentes, que se denominan zona de equivalencia; los complejos son más pequeños cuando hay un exceso relativo de antígeno o anticuerpo.

Especificidad

Los anticuerpos pueden ser considerablemente específicos respecto a los antígenos al distinguir pequeñas diferencias en la estructura química. Los experimentos clásicos realizados por Karl Landsteiner en los años treinta demostraron que los anticuerpos producidos en respuesta a un hapteno aminobenceno con un grupo sulfonato en posición meta unían fuertemente a este hapteno, pero lo hacían débilmente o no se unían a isómeros son sustituciones en porciones orto o para. Estos antígenos son estructuralmente similares y se diferencian únicamente en la localización del grupo sulfonato en el anillo de benceno.

La especificidad precisa de los anticuerpos es aplicable al reconocimiento de todas las clases de moléculas. Por ejemplo, los anticuerpos pueden distinguir entre dos determinantes proteínicos lineales que difieren tan sólo en la sustitución de un aminoácido conservado con poco efecto en la estructura secundaria. Ya que todos los constituyentes bioquímicos de todos los organismos vivos son fundamentalmente semejantes, este alto grado de especificidad permite que los anticuerpos generados en respuesta a los antígenos de un microbio no reaccionen normalmente con moléculas del propio organismo con una estructura similar ni con los antígenos de otros microbios. Sin embargo, algunos anticuerpos sintetizados contra un antígeno pueden unirse a antígenos diferentes, pero estructuralmente relacionados. Este fenómeno se denomina **reacción cruzada.** Los anticuerpos producidos en respuesta a antígenos microbianos establecen a veces reacciones cruzadas con antígenos propios, lo que puede ser la base de algunas enfermedades inmunitarias (véase capítulo 18).

Diversidad

Como ya se ha explicado antes en este capítulo, un individuo es capaz de producir un número asombroso de anticuerpos con estructuras diferentes, quizá hasta 10^9, cada uno con una especificidad diferente. La presencia de un gran número de anticuerpos que se unen a diferentes antígenos se conoce como **diversidad,** y la totalidad de anticuerpos con diferentes especificidades se denomina **repertorio de anticuerpos.** Los mecanismos genéticos que pueden generar este gran repertorio de anticuerpos aparecen exclusivamente en los linfocitos. Están basados en la recombinación aleatoria de un conjunto limitado de secuencias de ADN de la línea germinal heredadas en genes funcionales que codifican las regiones V de las cadenas pesadas y ligeras, así como en la adición aleatoria de secuencias de nucleótidos durante el proceso de recombinación V. En el capítulo 8 se explican con detalle estos mecanismos. Los millones de variaciones estructurales resultantes se concentran en las regiones hipervariables tanto de las cadenas pesadas como de las ligeras y, por ello, determinan la especificidad por los antígenos.

Maduración de la afinidad

La capacidad de los anticuerpos para neutralizar las toxinas y los microorganismos infecciosos depende de la unión estrecha de los anticuerpos. Como ya hemos comentado, esta unión estrecha se consigue mediante interacciones con una elevada afinidad y avidez. Un mecanismo para la generación de anticuerpos de afinidad alta implica cambios sutiles en la estructura de las regiones V de los anticuerpos durante las respuestas humorales. Estas modificaciones tienen lugar por un proceso de **mutación somática** en los linfocitos B estimulados por el antígeno que generan nuevas estructuras de dominios V, algunas de las cuales se fijan al antígeno con mayor afinidad de lo que lo hacía el dominio V original (figura 4-12). Los linfocitos B que sintetizan anticuerpos de afinidad alta son estimulados preferentemente por el antígeno y se convierten en los linfocitos B dominantes con cada exposición posterior al antígeno. Este proceso, denominado **maduración de la afinidad**, provoca un aumento de la afinidad de la unión media de los anticuerpos a un antígeno cuando se desarrolla la respuesta humoral. Por tanto, un anticuerpo producido durante una respuesta inmunitaria primaria a un antígeno proteínico suele tener una K_d en el intervalo de 10^{-7} a 10^{-9} M; en las respuestas secundarias, la afinidad aumenta, con una K_d de 10^{-11} M o incluso menor. Los mecanismos de maduración de la afinidad se exponen en el capítulo 10.

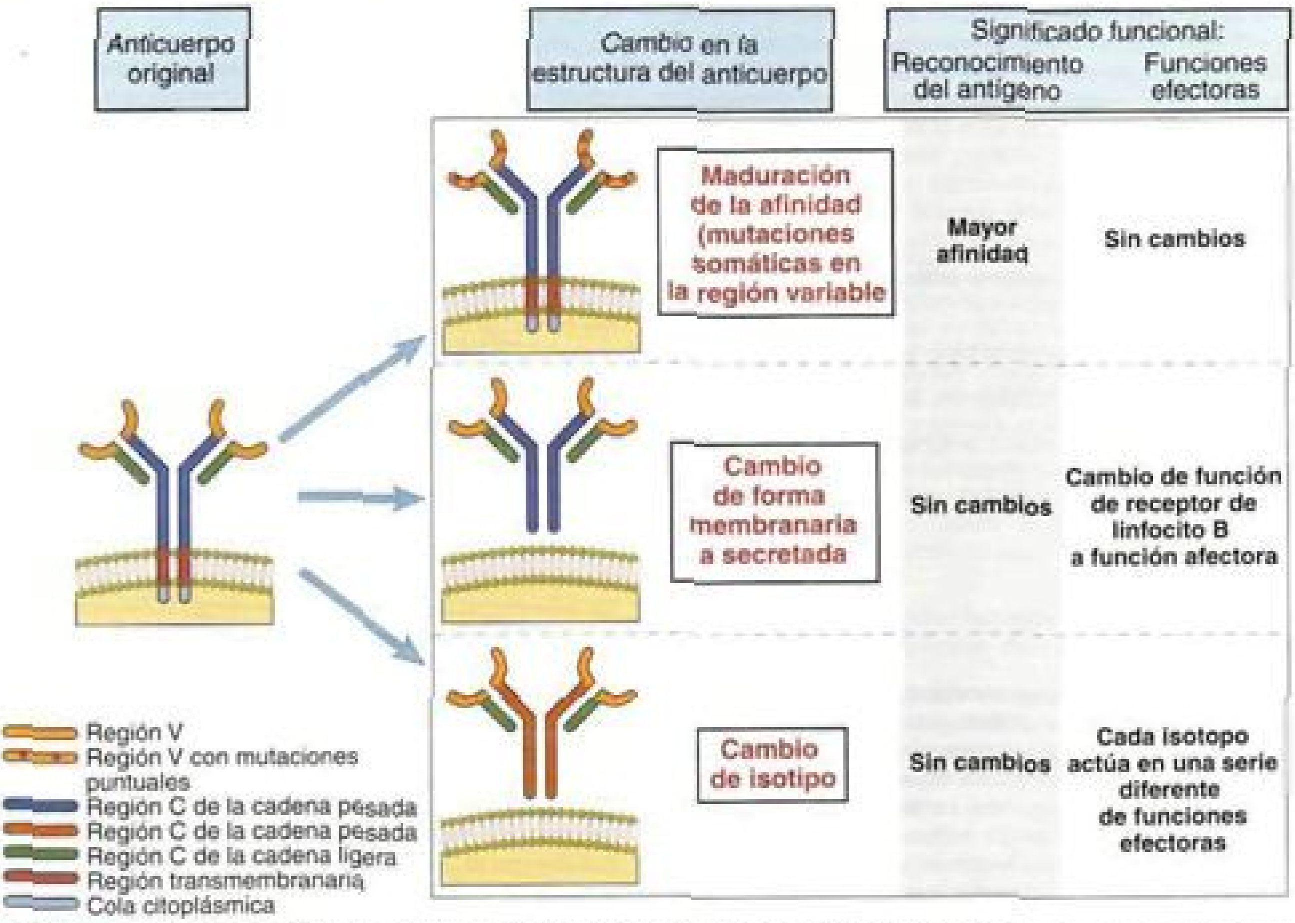

Anticuerpo original
Cambio en la estructura del anticuerpo
Significado funcional:
Reconocimiento del antígeno
Funciones efectoras
Maduración de la afinidad (mutaciones somáticas en la región variable
Mayor afinidad
Sin cambios
Cambio de forma membranaria a secretada
Sin cambios
Cambio de función de receptor de linfocito B a función afectora
Cambio de isotipo
Sin cambios
Cada isotopo actúa en una serie diferente de funciones efectoras
Región V
Región V con mutaciones puntuales
Región C de la cadena pesada
Región C de la cadena pesada
Región C de la cadena ligera
Región transmembranaria
Cola citoplásmica

FIGURA 4-12 Cambios en la estructura del anticuerpo durante las respuestas inmunitarias humorales. La ilustración muestra los cambios en la estructura de los anticuerpos que puede producir la progenie de linfocitos B activados (un clon) y las variaciones relacionadas de la función. Durante la maduración de la afinidad, las mutaciones en la región variable (V) (marcadas con puntos rojos) originan cambios de la especificidad fina sin modificaciones de las funciones efectoras dependientes de la región constante (C). Los linfocitos B activados pueden modificar su producción desde anticuerpos unidos a la membrana que contienen regiones transmembranarias y citoplásmicas hasta anticuerpos secretados. Los anticuerpos secretados pueden mostrar o no mutaciones en el gen V (es decir, la secreción de anticuerpos se produce antes y después de la maduración de la afinidad). En el cambio de isotipo, las regiones C varían (indicado por un cambio de color de azul a naranja) sin que cambie la región V de unión al antígeno. El cambio de isotipo se observa en los anticuerpos membranarios y los secretados. Las bases moleculares de tales modificaciones se tratan en el capítulo 10.

Características relacionadas con las funciones efectoras

Muchas de las funciones efectoras de las inmunoglobulinas están mediadas por las porciones Fc de las moléculas, mientras que los isotipos de anticuerpos que difieren en estas regiones Fc realizan funciones diferentes. Hemos mencionado antes que las funciones efectoras de los anticuerpos requieren la unión de las regiones C de las cadenas pesadas, que constituyen las porciones Fc, a otras células y proteínas del plasma. Por ejemplo, las IgG recubren a los microbios y los transforman en el objeto de la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos. Esto se produce porque la molécula de IgG que forma complejo con el antígeno es capaz de unirse, mediante su región Fc, a receptores de Fc específicos (FcR) de las cadenas pesadas y que se expresan en los neutrófilos y los macrófagos. Por otro lado, la IgE recubre a los helmintos y los convierten en objetivo de los eosinófilos, ya que estos expresan FcR específicos para la IgE. Otro mecanismo efector de la inmunidad humoral dependiente del Fc es la activación de la vía clásica del sistema del complemento. Este sistema genera mediadores de la inflamación y favorece la fagocitosis y la lisis microbiana. Se inicia por la unión de una proteína del complemento denominada C1q a las porciones Fc de los complejos de IgG o IgM con antígeno. Los FcR y los puntos de unión al complemento de los anticuerpos se encuentran en los dominios C de las cadenas pesadas de los diferentes isotipos (véase figura 4-1). Las estructuras y las funciones de los FcR y las proteínas del complemento se tratarán con más detalle en el capítulo 14.

Las funciones efectoras de los anticuerpos las desencadenan únicamente los anticuerpos que tienen antígenos unidos y no Ig libres. La razón por la que sólo los anticuerpos con antígenos unidos activan los mecanismos efectores es que se necesitan dos o más porciones Fc de anticuerpos adyacentes para fijar y activar sistemas efectores, tales como las proteínas del complemento y los FcR de los fagocitos (véase capítulo 14). Este requisito de moléculas de anticuerpos adyacentes garantiza que las funciones efectoras se dirijan específicamente a eliminar antígenos reconocidos por el anticuerpo y que los anticuerpos libres circulantes no desencadenen inútilmente respuestas efectoras.

Los cambios en los isotipos de los anticuerpos durante las respuestas inmunitarias humorales influyen en la

manera y el lugar en que actúan las respuestas para erradicar el antígeno. Después de la estimulación por el antígeno, un único clon de linfocitos B puede sintetizar anticuerpos con diferentes isotipos, pero aún con dominios V idénticos y, por tanto, con idéntica especificidad antigénica. Los linfocitos B vírgenes, por ejemplo, producen simultáneamente IgM e IgD, que actúan como receptores de membrana para los antígenos. Cuando estos linfocitos B son activados por un antígeno, como un microorganismo, pueden sufrir un proceso, denominado **cambio de isotipo**, en el que el tipo de región C_H (y, en consecuencia, el isotipo del anticuerpo) producida por los linfocitos B se modifica, pero no las regiones V ni la especificidad (véase figura 4-12). Como resultado del cambio de isotipo, una progenie diferente de linfocitos B que han expresado las IgM y IgD originales puede dar lugar a isotipos y subtipos con mayor capacidad para eliminar el antígeno. Por ejemplo, la respuesta de anticuerpos a la mayoría de los virus y bacterias está dominada por *los anticuerpos IgG, que favorecen la fagocitosis de los microbios*, mientras que la respuesta a helmintos es principalmente IgE, que colabora en la destrucción de los parásitos. Los mecanismos y el significado funcional del cambio de isotipos se expondrán en el capítulo 10.

Las regiones C de las cadenas pesadas de los anticuerpos determinan también la distribución tisular de las moléculas de anticuerpos. Como se ha mencionado antes, después de la activación de los linfocitos B, estos pierden gradualmente la expresión de los anticuerpos unidos a la membrana y expresan más anticuerpos en forma de proteína secretada (véase figura 4-12). La IgA se puede secretar de manera eficiente en los epitelios mucosos y es el principal tipo de anticuerpo que se encuentra en las secreciones mucosas y en la leche. Los recién nacidos están protegidos frente a las infecciones por los anticuerpos IgG que reciben de sus madres durante la gestación y en los primeros momentos después del nacimiento. Esta transferencia de IgG materna está mediada por un tipo especial de receptores de Fc que se expresa en la placenta (a través de la cual penetran los anticuerpos en la circulación fetal) y en el intestino. Este receptor también protege a las moléculas de IgG de su degradación intracelular y así contribuye a la semivida prolongada de este isotipo de anticuerpos.

RESUMEN

- Los anticuerpos, o inmunoglobulinas, son una familia de glucoproteínas con una estructura similar que producen los linfocitos B en una forma secretada o unida a la membrana. Los anticuerpos unidos a las membranas actúan como receptores que median la activación de los linfocitos B desencadenada por el antígeno. Los anticuerpos secretados actúan como mediadores de la inmunidad humoral específica, engranando diversos mecanismos efectores que sirven para eliminar los antígenos fijados.

- Los puntos de unión al antígeno de las moléculas de anticuerpos son muy variables y cada sujeto sintetiza hasta 10^9 anticuerpos diferentes, cada uno de ellos con una especificidad antigénica distinta.

- Todos los anticuerpos tienen una estructura básica simétrica común constituida por dos cadenas ligeras idénticas unidas de forma covalente, cada una unida a una cadena pesada. Cada cadena consta de dos o más dominios de Ig plegados independientemente de unos 110 aminoácidos que contienen secuencias conservadas y puentes disulfuro intracatenarios.

- Los dominios N-terminal de las cadenas pesadas y ligeras forman las regiones V de las moléculas de anticuerpos, que difieren entre anticuerpos de distinta especificidad. Las regiones V de las cadenas ligeras y pesadas contienen cada una tres regiones hipervariables separadas, de unos 10 aminoácidos, que están acopladas especialmente para formar el lugar de combinación con el antígeno de la molécula de anticuerpo.

- Los anticuerpos se clasifican en diferentes isotipos y subtipos atendiendo a las diferencias en las regiones *C de las cadenas pesadas, que constan de tres o cuatro* dominios C de Ig; estas clases y subclases tienen diferentes propiedades funcionales. Las clases de anticuerpos se denominan IgM, IgD, IgG, IgE e IgA. Ambas cadenas ligeras de una única molécula de Ig son del mismo isotipo, κ o λ, que se diferencian en sus dominios C.

- La mayoría de las funciones efectoras de los anticuerpos está mediada por las regiones C de las cadenas pesadas, pero estas funciones están desencadenadas por la unión del antígeno al lugar de fijación que se encuentra distante de la región V.

- Los antígenos son sustancias que se unen de forma específica a anticuerpos o receptores del antígeno de los linfocitos T. Los antígenos que se fijan a anticuerpos constituyen una amplia variedad de moléculas biológicas, tales como azúcares, lípidos, hidratos de carbono, proteínas y ácidos nucleicos. Esto contrasta con los receptores del antígeno de los linfocitos T, que reconocen únicamente a antígenos peptídicos.

- Los antígenos macromoleculares contienen múltiples epítopos, o determinantes, cada uno de los cuales puede ser reconocido por un anticuerpo. Los epítopos lineales de los antígenos proteínicos pueden estar formados por una secuencia de aminoácidos adyacentes y los determinantes tridimensionales pueden estar constituidos por el plegamiento de una cadena polipeptídica.

- La afinidad de la interacción entre el punto de unión de una molécula de anticuerpo y un único epítopo se mide como una constante de disociación (K_d). Los antígenos polivalentes contienen múltiples epítopos idénticos a los que se pueden unir moléculas idénticas de anticuerpos. Los anticuerpos pueden fijarse a dos o, en el caso de la IgM, hasta 10 epítopos idénticos simultáneamente, lo que permite una mayor avidez de la interacción antígeno-anticuerpo. Las concentraciones relativas de antígenos polivalentes y de anticuerpos pueden favorecer la formación de inmunocomplejos que pueden depositarse en los tejidos y causar lesiones.

- La unión del anticuerpo al antígeno puede ser sumamente específica, con capacidad para distinguir pequeñas diferencias en las estructuras químicas, pero se pueden producir reacciones cruzadas en las que dos o más antígenos pueden ser ligados por el mismo anticuerpo.

- Se pueden producir diversos cambios en la estructura de los anticuerpos elaborados por un clon de linfocitos B en el transcurso de una respuesta inmunológica. Los linfocitos B sólo sintetizan inicialmente Ig unidas a la membrana, pero determinadas modificaciones del extremo carboxílico del anticuerpo conducen a la secreción de Ig solubles con la misma especificidad que los receptores de Ig de membrana originales. Los cambios en el uso de los segmentos génicos de la región C sin variaciones de las regiones V constituyen las bases del cambio de isotipo, lo que conlleva modificaciones de la función efectora sin que se produzcan cambios en la especificidad. Las mutaciones puntuales en las regiones V de un anticuerpo específico frente a un antígeno dan lugar a una mayor afinidad por dicho antígeno (maduración de la afinidad).

Bibliografía seleccionada

Harris LJ, SB Larsen, and A McPherson. Comparison of intact antibody structures and the implications for effector functions. Advances in Immunology 72:191–208, 1999.

Huston JS, and AJ George. Engineered antibodies take center stage. Human Antibodies 10:127–142, 2001.

Köhler G, and C Milstein. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 256: 495–497, 1975.

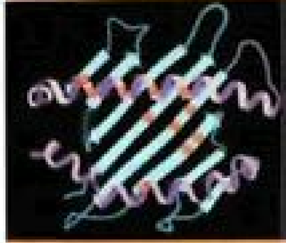
Saphire EO, RL Stanfield, MD Crispin, G Morris, MB Zwick, RA Pantophlet, PW Parren, PM Rudd, RA Dwek, DR Burton, and IA Wilson. Crystal structure of an intact human IgG: antibody asymmetry, flexibility, and a guide for HIV-1 vaccine design. Advances in Experimental Medicine and Biology 535:55–66, 2003.

Schaedel O and Y Reiter. Antibodies and their fragments as anticancer agents. Current Pharmaceutical Design 12:363– 378, 2006.

Stanfield RL and IA Wilson. Structural studies of human HIV-1 V3 antibodies. Human Antibodies 14:73–80, 2005.

von Mehren M, GP Adams, and LM Weiner. Monoclonal antibody therapy for cancer. Annual Review of Medicine 54:343–369, 2003.

Capítulo 5



COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Descubrimiento del CPH y su función en las respuestas inmunitarias, 98
- Descubrimiento del CPH del ratón, 98
- Descubrimiento del CPH humano, 100
- Propiedades de los genes del CPH, 101

Estructura de las moléculas del CPH, 101
- Propiedades de las moléculas del CPH, 102
- Moléculas del CPH de la clase I, 102
- Moléculas del CPH de la clase II, 104

Unión de péptidos a las moléculas del CPH, 104
- Características de las interacciones entre el péptido y el CPH, 105
- Bases estructurales de la unión de los péptidos a las moléculas del CPH, 106

Organización genómica del CPH, 107

Expresión de las moléculas del CPH, 109

Resumen, 110

Las principales funciones de los linfocitos T consisten en la defensa frente a microbios intracelulares y la activación de otras células, tales como macrófagos y linfocitos B. Todas estas funciones precisan que los linfocitos T interactúen con otras células, que pueden ser células del huésped infectadas, células dendríticas, macrófagos o linfocitos B. Los linfocitos T sólo pueden reconocer antígenos que se presentan en otras células. Esta especificidad de los linfocitos T contrasta con la de los linfocitos B y sus productos secretados, los anticuerpos, que pueden reconocer antígenos tanto solubles como asociados a células. La tarea de presentar antígenos asociados a células para que sean reconocidos por los linfocitos T corre a cargo de proteínas especializadas que son codificadas por genes presentes en un *locus* denominado **complejo principal de histocompatibilidad** (CPH). El CPH fue descubierto como un *locus* extendido con un alto contenido en genes sumamente polimorfos que determinaban el pronóstico de los tejidos trasplantados entre los individuos. Ahora sabemos que la función fisiológica de las moléculas del CPH es la presentación de los péptidos a los linfocitos T. De hecho, las moléculas del CPH son componentes integrales de los ligandos que reconocen la mayor parte de los linfocitos T, ya que sus receptores del antígeno en realidad son específicos fente a complejos formados por péptidos de antígenos extraños y moléculas del CPH propias (ilustrado esquemáticamente en la figura 5-1). Existen dos tipos principales de productos génicos del CPH, que se denominan **moléculas del CPH de la clase I** y **de la clase II,** que contactan con diferentes conjuntos de antígenos proteínicos, antígenos citosólicos (intracelulares) y antígenos extracelulares que han sido endocitados, respectivamente. Las moléculas de la clase I presentan péptidos a los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8$^+$ y las de la clase II a los linfocitos T cooperadores CD4$^+$. Por tanto, el conocimiento de la estructura y la biosíntesis de las moléculas del CPH y la asociación de los antígenos peptídicos a las moléculas del CPH es fundamental para comprender cómo los linfocitos T reconocen los antígenos extraños.

Comenzamos nuestra exposición del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T con una descripción de la estructura de las moléculas del CPH, la bioquímica de la unión del péptido a las moléculas del CPH y la genética del CPH. En el capítulo 6 trataremos con más detalle la presentación de los antígenos a los linfocitos T, las funciones de las moléculas del CPH de las clases I y II en este proceso y el significado fisiológico de la presentación de antígenos asociada al CPH. La estructura de los receptores del antígeno de los linfocitos T se describe en el capítulo 7. La función de las moléculas del CPH en el rechazo de injertos se expone en el capítulo 16. La terminología y la genética del CPH se comprenden mejor desde una perspectiva histórica, por lo que comenzaremos con una descripción de la forma en que se descubrió el CPH.

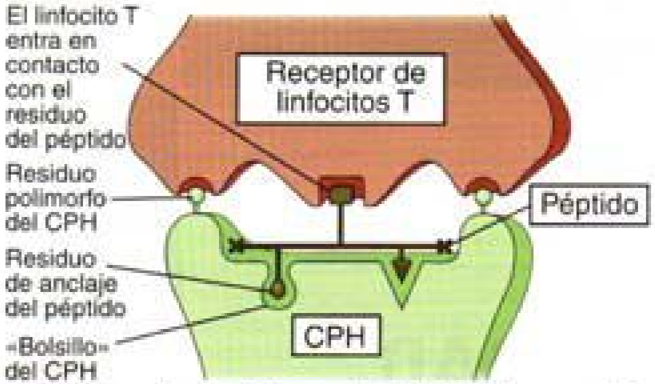

El linfocito T entra en contacto con el residuo del péptido
Receptor de linfocitos T
Residuo polimorfo del CPH
Péptido
Residuo de anclaje del péptido
«Bolsillo» del CPH
CPH

FIGURA 5-1 Reconocimiento por los linfocitos T de un complejo péptido-CPH. Este esquema muestra una molécula del CPH uniéndose y presentando un péptido y un receptor de linfocitos T, reconociendo dos residuos polimorfos de la molécula del CPH y un residuo del péptido. Los detalles de las interacciones entre los péptidos, las moléculas del CPH y los receptores de linfocitos T se describen en los capítulos 5, 6 y 7.

DESCUBRIMIENTO DEL CPH Y SU FUNCIÓN EN LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

Descubrimiento del CPH del ratón

El CPH se descubrió como un* locus *genético cuyos productos eran responsables del rechazo agudo de injertos tisulares que se realizaban entre cepas consanguíneas de ratones. La clave para comprender este descubrimiento es el concepto de polimorfismo génico. Algunos genes están representados únicamente por una secuencia de ácidos nucleicos normal en todos los miembros de una especie (excepto en el caso de mutaciones relativamente raras); estos genes no se consideran polimorfos, de modo que la secuencia génica normal, o del tipo natural, suele estar presente en los dos cromosomas de un par en cada uno de los miembros de la especie. En el caso de otros genes, existen formas alternativas o variantes con frecuencias fijas en diferentes miembros de la población. Dichos genes se consideran **polimorfos** y cada una de las variantes comunes de un gen polimorfo se conoce con el nombre de **alelo.** Para los genes polimorfos, un individuo puede tener el mismo alelo en el *locus* génico de los dos cromosomas del par, y entonces se dice que es homocigoto, o bien tener dos alelos diferentes, uno en cada cromosoma, y se denomina heterocigoto.

En la década de los cuarenta, George Snell y cols. utilizaron técnicas genéticas para analizar el rechazo de tumores trasplantados y otros tejidos injertados entre cepas de ratones de laboratorio. Para poderlo realizar fue necesario producir cepas de ratones consanguíneas mediante el apareamiento repetido de hermanos. Después de unas 20 generaciones, cada miembro de una cepa consanguínea tiene secuencias de ácidos nucleicos idénticas en todas las localizaciones de todos los cromosomas. En otras palabras, los ratones consanguíneos son homocigotos en cada uno de los *locus* genéticos y cada uno de los ratones de una cepa consanguínea es genéticamente idéntico (**singénico**) a todos los demás ratones de la misma cepa. En el caso de los genes polimorfos, cada cepa consanguínea, debido a que es homocigota, expresa un único alelo de la población original. Diferentes cepas pueden expresar diferentes alelos y se considera que son **alógenas** entre ellas.

Cuando se injerta un tejido u órgano de un animal a otro, como un colgajo de piel, existen dos posibilidades. En algunos casos, la piel injertada sobrevive y actúa como piel normal. En otros, el sistema inmunitario destruye el injerto, un proceso que se denomina **rechazo.** (Analizaremos con más detalle el rechazo del injerto en el capítulo 16.) En los estudios con injertos de piel se ha observado que en los injertos entre animales de una cepa consanguínea no hay rechazo, mientras que los realizados entre animales de diferentes cepas (o entre animales no consanguíneos) son rechazados (figura 5-2A). Por tanto, el reconocimiento de un injerto como propio o extraño es un rasgo heredado. Los genes responsables de que un tejido injertado sea percibido como similar o diferente a los tejidos propios se denominaron **genes de histocompatibilidad** (genes que determinan la compatibilidad tisular entre individuos), y las diferencias entre el tejido considerado propio y el extraño fueron atribuidas a polimorfismos génicos entre los diferentes alelos de los genes de histocompatibilidad.

Para identificar los genes relevantes se aplicaron técnicas de genética, es decir, la crianza y el análisis de la descendencia (cuadro 5-1). La estrategia crítica en este esfuerzo fue la crianza de cepas de ratones congénicos; en dos cepas congénicas, los ratones son idénticos en todo, excepto en lo que se ha seleccionado que sea diferente. Los análisis de los ratones congénicos que se seleccionaron por su capacidad para rechazar injertos realizados entre ellos mostraron que una única región génica era la principal responsable del rechazo agudo del injerto; esta región se denominó *locus* principal de histocompatibilidad. El *locus* concreto identificado en los ratones por el grupo de Snell estaba relacionado con un gen situado en el cromosoma 17 que codifica un antígeno de grupo sanguíneo polimorfo denominado antígeno II y, por tanto, esta región recibió el nombre de histocompatibilidad 2 o, simplemente, H-2. Inicialmente, se pensó que este *locus* contenía un solo gen que controlaba la compatibilidad de los tejidos. Sin embargo, se observaron una serie de acontecimientos de recombinación ocasionales en el *locus* H-2 durante el cruce de diferentes cepas que indicaban que contenía varios genes diferentes aunque muy relacionados, cada uno de ellos implicado en el rechazo de injertos. La zona génica que controla el rechazo de injertos y que contiene varios genes relacionados se denominó complejo principal de histocompatibilidad o CPH. Los genes que determinan el destino de los tejidos injertados están presentes en todas las especies de mamíferos, son homólogos a los genes los *H-2* identificados inicialmente en ratones y se llaman genes del CPH (figura 5-3). Otros genes que contribuyen en menor medida al rechazo de los tejidos se denominan genes secundarios de histocompatibilidad; volveremos sobre este tema en el capítulo 16, cuando abordemos la inmunología del trasplante. En el cuadro 5-1 se describe la nomenclatura de los genes del CPH de los ratones.

Los genes del CPH controlan la respuesta inmunitaria a los antígenos proteínicos. Durante casi 20 años después de haberse descubierto el CPH, la única función registrada atribuida consistió en el rechazo de injertos. Esto resultó un rompecabezas para los inmunólogos, ya que el trasplante no es un fenómeno normal y no existía ninguna razón obvia por la que una serie de genes se hubieran conservado a lo largo de la evolución si su única función era controlar el rechazo de injertos de tejidos extraños. En las décadas de los años sesenta y setenta se descubrió que los genes del CPH tienen una importancia fundamental en todas las respuestas inmunitarias a antígenos proteínicos. Baruj Benacerraf, Hugh McDevitt y cols. comprobaron que cepas consanguí-

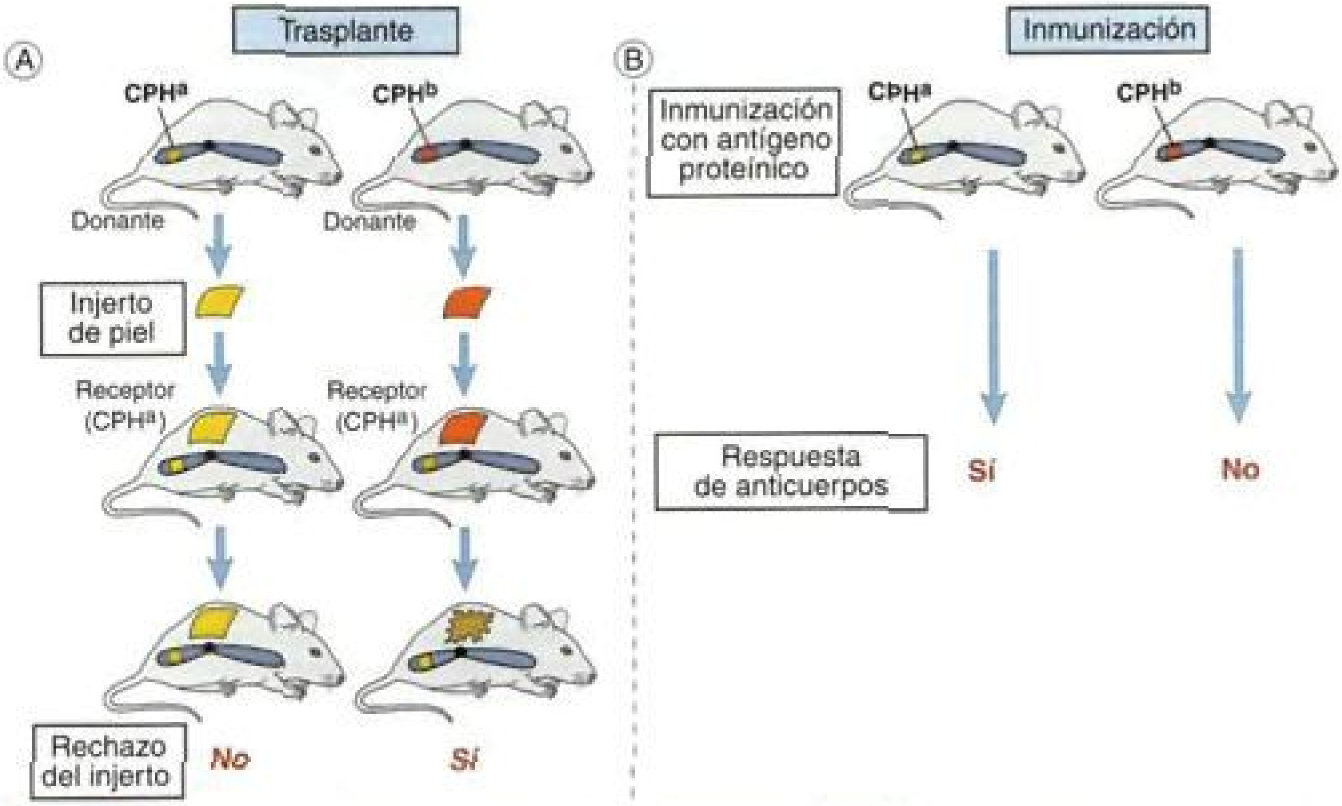

Trasplante
Ⓐ
CPHª
CPHᵇ
Donante
Donante
Injerto de piel
Receptor (CPHª)
Receptor (CPHª)
Rechazo del injerto
No
Sí
Inmunización
Ⓑ
Inmunización con antígeno proteínico
CPHª
CPHᵇ
Respuesta de anticuerpos
Sí
No

FIGURA 5-2 **Los genes del CPH controlan el rechazo de injertos y las respuestas inmunitarias.** Las dos cepas de ratones representadas son idénticas excepto en sus alelos del CPH (representados como a y b). Estas cepas rechazan injertos de piel entre ellas **(A)** y responden de forma diferente a la inmunización con un antígeno proteínico modelo (habitualmente un polipéptido simple) **(B).**

neas de cobayas y de ratones diferían en su capacidad para elaborar anticuerpos frente a polipéptidos sintéticos simples y que esta respuesta se heredaba con un patrón mendeliano dominante (figura 5-2B). Los genes relevantes se denominaron **genes de la respuesta inmunitaria (Ir)** y se observó que todos estaban localizados en el CPH. Ahora sabemos que los genes Ir son, de hecho, genes del CPH que codifican moléculas del CPH que difieren en su capacidad para unirse y presentar polipéptidos derivados de diversos antígenos proteínicos. Las cepas sensibles heredan los alelos del CPH cuyos productos se unen a dichos péptidos, formando complejos péptido-CPH que pueden ser reconocidos por los linfocitos T cooperadores. Estos linfocitos T cooperadores ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos. Las cepas no sensibles expresan moléculas del CPH que no son capaces de unirse a péptidos derivados de antígenos poli-

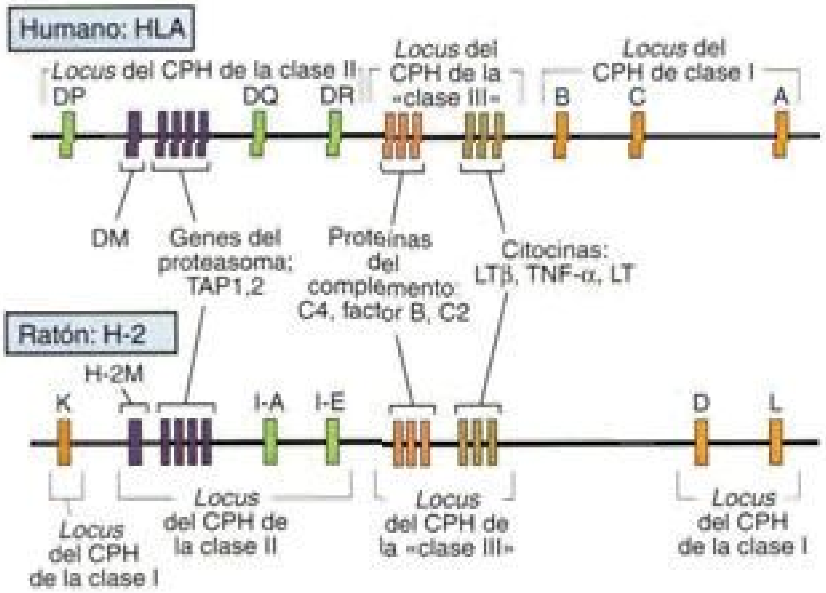

Humano: HLA
Locus del CPH de la clase II
Locus del CPH de la «clase III»
Locus del CPH de clase I
DP
DQ
DR
B
C
A
DM
Genes del proteasoma; TAP1,2
Proteínas del complemento: C4, factor B, C2
Citocinas: LTβ, TNF-α, LT
Ratón: H-2
H-2M
K
I-A
I-E
D
L
Locus del CPH de la clase I
Locus del CPH de la clase II
Locus del CPH de la «clase III»
Locus del CPH de la clase I

FIGURA 5-3 **Mapas esquemáticos de los *locus* del CPH humano y del ratón.** La organización básica de los genes del *locus* CPH es similar en seres humanos y en ratones. Los tamaños de los genes y de los segmentos de ADN que intervienen no están representados a escala. Los *locus* de la clase II se muestran como bloques únicos, aunque cada *locus* está formado por varios genes. El *locus* del CPH de la clase III hace referencia a los genes que codifican moléculas diferentes a las moléculas presentadoras de péptidos; este término no se utiliza habitualmente. En la figura 5-9 hay un mapa más detallado del CPH humano.

Cuadro 5-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: IDENTIFICACIÓN Y NOMENCLATURA DE LOS GENES DEL CPH EN LOS RATONES

Todo lo que sabemos acerca de la organización del *locus* del CPH es en gran parte resultado de estudios realizados en ratones. Un avance clave en estos estudios fue la creación de cepas de ratón congénicas que se diferencian sólo en los genes responsables del rechazo de injertos. Los ratones de una cepa congénica son idénticos entre sí en todos los *locus* génicos, excepto en el que se ha elegido que sea diferente. La estrategia para conseguir ratones congénicos se basa en la cría y selección para un rasgo concreto. En sus experimentos originales, Snell y cols. utilizaron la aceptación o el rechazo de tumores trasplantables como prueba para evaluar la histocompatibilidad, pero luego se ha observado que es más fácil emplear injertos de piel. Así, por ejemplo, un cruce entre dos cepas consanguíneas A y B da lugar a una descendencia $(A \times B)F_1$ (F_1 por la primera generación). Las crías se cruzan repetidas veces con la cepa progenitora A y, en cada fase, los ratones que se seleccionan para la reproducción son los que aceptan un injerto de piel de la cepa B. Por este método se pueden generar ratones que son genéticamente idénticos a la cepa A, salvo en que tienen el *locus* del CPH de la cepa B. En otras palabras, los ratones con el CPH de la cepa B no reconocen como extraños los tejidos de la cepa B y aceptarán los injertos de esta cepa, incluso aunque el resto de *locus* génicos sean de la cepa A. Estos ratones se dice que son congénicos a la cepa A y que «poseen el CPH de B sobre un fondo A». Estas cepas congénicas se han utilizado para estudiar la función de los genes del CPH y para producir anticuerpos frente a las proteínas codificadas por el CPH.

En los ratones, los alelos del CPH de cepas consanguíneas concretas se designan con letras minúsculas (es decir, *a*, *b*, *d*). Los genes específicos presentes en el CPH reciben su nombre del tipo de CPH de la cepa de ratones en la que se identificaron por primera vez. Los dos *locus* del CPH independientes que son más importantes para el rechazo de injertos en los ratones se denominan *H-2K* y *H-2D*. El gen *K* se descubrió por primera vez en una cepa cuyo CPH se había designado k, mientras que el gen *D* lo fue en una cepa cuyo CPH se había denominado d. En el lenguaje de los genetistas que trabajan con ratones, el alelo del gen *H-2K* en una cepa con el CPH k se denomina K^k (pronunciado K de k), mientras que el alelo del gen *H-2K* en una cepa con el CPH d se nombra K^d (K de d). Se descubrió posteriormente un tercer *locus* similar a K y D denominado T.

Posteriormente se localizaron bastantes genes en la región situada entre los genes *K* y *D* responsables del rechazo cutáneo. Por ejemplo, se descubrieron los genes *S*, que codificaban proteínas séricas polimorfas, que ahora sabemos que pertenecen al sistema del complemento. Lo más importante es que los genes de la respuesta inmunitaria (Ir) polimorfos descritos en el texto se asignaron a una región localizada en el CPH y denominada I (la letra, no el número romano). La región I, a su vez, se subdividió posteriormente en las subregiones I-*A* e I-*E* según los fenómenos de recombinación que se producían durante la reproducción entre cepas consanguíneas. También se observó que la región *I* codificaba determinados antígenos de superficie celulares contra los que se podrían elaborar anticuerpos mediante inmunizaciones entre cepas. Estos antígenos se denominaron moléculas asociadas a la región I, o moléculas Ia. Los genes de los *locus* I-*A* e I-*E*, que fueron descubiertos como genes Ir, codifican los antígenos Ia, que se denominan moléculas I-A e I-E, respectivamente. La molécula I-A encontrada en la cepa de ratones consanguíneos con los alelos K^k y D^k se denomina I-A^k (pronunciada I A de k). Para las moléculas I-E se utiliza una terminología similar. La aclaración de la estructura molecular de la región clase II del ratón reveló algunas sorpresas que no esperaban los genetistas clásicos. Por ejemplo, la subrregión I-*A*, definida originalmente por recombinaciones durante el cruzamiento de cepas consanguíneas, codifica las cadenas α y β de la molécula I-A, así como la cadena β sumamente polimorfa de la molécula I-E. La subregión I-*E*, identificada a partir de la reproducción, codifica sólo la cadena α, menos polimorfa, de la molécula I-E.

La nomenclatura del *locus* HLA tiene en consideración el enorme polimorfismo que se ha identificado mediante métodos serológicos y moleculares. Así, los alelos individuales se pueden denominar HLA-A*0201, en referencia al subtipo 01 de HLA-A2, o HLA-DRB1*0401, en referencia al subtipo 01 del alelo HLA-DRB4, y así sucesivamente.

peptídicos y, por tanto, no pueden generar linfocitos T cooperadores ni anticuerpos específicos para el antígeno.

La prueba definitiva de la importancia de las moléculas del CPH en el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T llegó con el descubrimiento del fenómeno de la **restricción por el CPH** de los linfocitos T, que describiremos en el capítulo 6 cuando hagamos referencia a las características de los ligandos que son reconocidos por los linfocitos T.

Descubrimiento del CPH humano

Las moléculas del CPH humano se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA,* human leukocyte antigens*) y son equivalentes a las moléculas H-2 del ratón. Los tipos de experimentos utilizados para descubrir y definir los genes del CPH en el ratón, que requieren consanguinidad, obviamente no pueden realizarse en seres humanos. Sin embargo, el desarrollo de las transfusiones de sangre y, especialmente, del trasplante de órganos como métodos de tratamiento en medicina clínica, supuso un importante avance para detectar y definir los genes que controlan las reacciones de rechazo en los seres humanos. Jean Dausset, Jan van Rood y cols. demostraron por primera vez que los pacientes que rechazan riñones o que presentan reacciones a los leucocitos en las transfusiones contienen con frecuencia anticuerpos circulantes que reaccionan con antígenos presentes en la superficie de los leucocitos de la sangre o el órgano donado. Los sueros que reaccionan frente a las células de otros individuos alógenos se denominan **aloantisueros** y contienen **aloanticuerpos**, cuyas dianas moleculares se designan **aloantígenos.** Se supuso que estos aloantígenos son los productos de genes polimorfos que distinguen tejidos extraños de tejidos propios. Se recogieron conjuntos de aloantisueros procedentes de donantes inmunizados con aloantígenos, tales como mujeres multíparas (que se inmunizan por los aloantígenos paternos expresados por el feto durante el embarazo), voluntarios inmunizados activamente y receptores de transfusiones o trasplantes. Estos sueros se compararon según su capacidad para unirse y lisar linfocitos procedentes de diferentes donantes. Los esfuerzos realizados en varios talleres internacionales, que supusieron el intercambio de reactivos entre laboratorios, permitieron la identificación de diversos *locus* genéticos polimorfos, agrupados conjuntamente en un único *locus* en el cromosoma 6, cuyos productos son reconocidos por los aloanticuerpos. Como estos aloantígenos se expresan en los leucocitos humanos, se denominaron **antígenos leucocitarios humanos (HLA)**. Se llevaron a cabo entonces estudios familiares para construir el mapa del *locus* del HLA (véase figura 5-3). Los primeros tres genes definidos por métodos puramente serológicos recibieron los nombres de *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*.

La utilización de anticuerpos para estudiar diferencias aloantigénicas entre donantes y receptores se complementó con la reacción de mezcla de leucocitos (RLM), una prueba para valorar el reconocimiento de células alógenas por los linfocitos T. La RLM también constituye un modelo *in vitro* para el rechazo de aloinjertos y se expondrá más detalladamente en el contexto del trasplante (véase capítulo 16). Se descubrió que los linfocitos T de un individuo proliferan en respuesta a leucocitos de otro sujeto y se empleó este análisis para localizar los genes que desencadenaban reacciones alógenas de los linfocitos T. El primer gen que se identificó a partir de estos estudios de respuestas celulares se ubicó en una región adyacente al *locus* del HLA definido con pruebas serológicas y, en consecuencia, recibió el nombre de *HLA-D*. La proteína codificada por el *locus HLA-D* se detectó posteriormente mediante aloanticuerpos y se denominó molécula relacionada con el HLA-D o HLA-DR. Se descubrió que otros dos genes ubicados adyacentes al *HLA-D* codificaban proteínas similares estructuralmente al HLA-DR y se comprobó que contribuían también a las RLM; estos genes se designaron *HLA-DQ* y *HLA-DP*, eligiéndose la P y la Q por su proximidad alfabética a la R.

Sabemos que las diferencias en los alelos del HLA entre personas son determinantes importantes del rechazo de injertos de un individuo a otro (véase capítulo 16). Por tanto, el *locus* HLA humano es equivalente desde el punto de vista funcional al *locus* H-2 del ratón, definido a partir de experimentos con trasplantes. Como podremos ver más adelante, las moléculas del CPH de todos los mamíferos presentan esencialmente la misma estructura y función.

La nomenclatura aceptada de los genes del CPH y las proteínas que codifican está basada en homologías estructurales y de secuencia y se puede aplicar a todas las especies vertebradas (véase figura 5-3). Los genes identificados como determinantes del rechazo de injertos en ratones (*H-2K*, *H-2D* y *H-2L*) son homólogos a los genes del CPH humanos definidos con pruebas serológicas (*HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*) y todos ellos se agrupan como **genes del CPH de la clase I.** Los genes Ir del ratón (*I-A* e *I-E*) son homólogos a los genes humanos identificados por las respuestas linfocíticas en la RLM (*HLA-DR*, *HLA-DP* y *HLA-DQ*) y se agrupan como **genes del CPH de la clase II.** Existen otros muchos genes contenidos en el CPH; volveremos sobre esto más adelante en este capítulo.

Propiedades de los genes del CPH

De los experimentos genéticos clásicos realizados en seres humanos y en ratones se dedujeron bastantes características importantes de los genes del CPH y sus productos.

- ***Los dos tipos de genes del CPH polimorfos, denominados genes del CPH de la clase I y la clase II, codifican dos grupos de proteínas con estructuras distintas, pero homólogas.*** Las moléculas del CPH de la clase I presentan péptidos y son reconocidas por los linfocitos T CD8$^+$, mientras que las moléculas de la clase II presentan péptidos a los linfocitos T CD4$^+$.
- ***Los genes del CPH son los genes más polimorfos del genoma.*** Los estudios del CPH del ratón se realizaron con un número limitado de cepas congénicas y consanguíneas. Aunque se apreció que los genes del CPH del ratón eran polimorfos, sólo se identificaron unos 20 alelos de cada gen del CPH en las cepas consanguíneas disponibles. Los estudios serológicos humanos se llevaron a cabo en poblaciones de seres humanos no consanguíneas. Una característica destacable que se constató a partir de los estudios de los genes del CPH humano es su grado inesperado y sin precedentes de polimorfismo. Para algunos *locus* del HLA se han identificado más de 250 alelos mediante análisis serológicos. La secuenciación molecular ha demostrado que un alelo simple del HLA definido con pruebas serológicas puede constar de múltiples variantes que difieren ligeramente. Por consiguiente, el polimorfismo es incluso mayor que el previsto a partir de los estudios serológicos.
- ***Los genes del CPH se expresan de forma codominante en cada individuo.*** En otras palabras, cada persona expresa todos los alelos del CPH heredados de ambos padres. Para el sujeto, esto eleva al máximo el número de moléculas del CPH disponibles para unirse a péptidos y presentarlos a los linfocitos T.

El conjunto de alelos del CPH presente en cada cromosoma se denomina **haplotipo del CPH.** En los seres humanos, cada alelo del HLA recibe una designación numérica. Por ejemplo, un haplotipo HLA de un sujeto podría ser HLA-A2, HLA-B5, HLA-DR3, etc. Todos los individuos heterocigóticos tienen, por supuesto, dos haplotipos HLA. En el ratón, a cada alelo H-2 se le asigna una letra. Los ratones consanguíneos, que son homocigotos, tienen un único haplotipo. Por tanto, el haplotipo de un ratón H-2^d es H-2K^d I-A^d I-E^d D^d L^d. En los seres humanos, determinados alelos HLA presentes en diferentes *locus* se heredan conjuntamente con más frecuencia de lo que cabría esperar por una asignación al azar, un fenómeno que se denomina desequilibrio de ligamiento.

Los descubrimientos de los fenómenos de la respuesta inmunitaria ligada al CPH y la restricción por el CPH (véase capítulo 6) llevaron a la conclusión de que los genes del CPH controlan no sólo el rechazo de los injertos, sino también las respuestas inmunitarias a todos los antígenos proteínicos. Estos avances situaron al estudio del CPH en la primera línea de la investigación inmunológica.

ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS DEL CPH

La descripción de la bioquímica de las moléculas del CPH ha sido uno de los logros más importantes de la inmunología moderna. El avance clave en este campo fue la solución de las estructuras cristalinas de las porciones extracelulares de las moléculas de las clases I y II humanas llevada a cabo por Don Wiley, Jack Strominger y cols. Posteriormente, se han cristalizado y analizado en detalle numerosas moléculas del CPH con péptidos unidos. Sobre las bases de estos conocimientos, ahora podemos comprender cómo funcionan las moléculas del CPH para presentar los péptidos.

En esta sección del capítulo, resumiremos en primer lugar las características bioquímicas que son comunes a las moléculas de las clases I y II y que son las más importantes para su función. A continuación, describiremos las estructuras de las proteínas de las clases I y II, destacando sus similitudes y diferencias más importantes (tabla 5-1).

Propiedades de las moléculas del CPH

Todas las moléculas del CPH comparten determinadas características estructurales que son fundamentales para su función en la presentación de los péptidos y el reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos T.

- ***Cada molécula del CPH consta de una hendidura extracelular, o surco, que se une a péptidos seguida de un par de dominios similares a las inmunoglobulinas (Ig) y está anclada a la célula por dominios transmembranarios y citoplásmicos.*** Como veremos más adelante, las moléculas de la clase I están compuestas por una cadena polipeptídica codificada en el CPH y una segunda cadena no codificada por el CPH, mientras que las de la clase II constan de dos cadenas polipeptídicas codificadas por el CPH. A pesar de esta diferencia, las estructuras tridimensionales globales de las moléculas de las clases I y II son semejantes.
- ***Los aminoácidos polimorfos de las moléculas del CPH se localizan en y son adyacentes a la hendidura que se unen a los péptidos.*** Esta hendidura está formada por el plegamiento de los extremos amino de las proteínas codificadas por el CPH y está compuesta de hélices α pareadas que descansan sobre una superficie formada por una lámina de ocho hebras con plegamiento β. Los residuos polimorfos, que son los aminoácidos que varían entre los diferentes alelos del CPH, se localizan en el interior y alrededor de la hendidura. Esta porción de la molécula del CPH se une a los péptidos para presentarlos a los linfocitos T; los receptores de antígeno de los linfocitos T interactúan con el péptido presentado y con las hélices α de las moléculas del CPH (véase figura 5-1). Debido a la variabilidad de los aminoácidos en esta región, diferentes moléculas del CPH se unen y presentan diferentes péptidos y son reconocidas de forma específica por los receptores del antígeno de distintos linfocitos T. Volveremos a hablar de la unión de los péptidos a las moléculas del CPH más adelante en este capítulo.
- ***Los dominios similares a las Ig no polimorfos de las moléculas del CPH contienen sitios de unión a las moléculas de los linfocitos T CD4 y CD8.*** CD4 y CD8 se expresan en diferentes subpoblaciones de linfocitos T maduros y participan, junto con los receptores del antígeno, en el reconocimiento de los antígenos; es decir, CD4 y CD8 son «correceptores» de los linfocitos T (véase capítulo 7). CD4 se une de forma selectiva a las moléculas del CPH de la clase II, mientras que CD8 lo hace a las moléculas de la clase I. Esta es la razón por la que los linfocitos T CD4$^+$ únicamente reconocen péptidos presentados por moléculas de la clase II y los linfocitos T CD8$^+$ reconocen péptidos presentados por moléculas de la clase I. La mayoría de los linfocitos T CD4$^+$ actúan como linfocitos cooperadores y la mayor parte de los CD8$^+$ son LTC.

Moléculas del CPH de la clase I

Las moléculas de la clase I constan de dos cadenas polipeptídicas unidas de forma no covalente: una **cadena alfa** codificada por el CPH (o cadena pesada) de 44 a 47 kD y una subunidad de 12 kD no codificada por el CPH denominada **β_2-microglobulina** (figura 5-4). Cada cadena α está orientada de manera que aproximadamente tres cuartas partes del polipéptido completo se extienden dentro del medio extracelular, un breve segmento hidrófobo cruza la membrana celular y los aminoácidos carboxílicos terminales se localizan en el citoplasma. Los segmentos amino terminal (N-terminal) α1 y α2 de la cadena alfa, cada uno con una longitud aproximada de 90 aminoácidos, interactúan para formar una plataforma de una lámina de ocho hebras antiparalelas con plegamien-

Tabla 5-1. Características de las moléculas del CPH de las clase I y II

Característica	CPH de clase I	CPH de clase II
Cadenas polipeptídicas	α (44-47 kD) β_2-microglobulina (12 kD)	α (32-34 kD) β (29-32 kD)
Localización de aminoácidos polimorfos	Dominios α1 y α2	Dominios α1 y β1
Punto de unión para el correceptor de los linfocitos T	Región α3 se une a CD8	Región β2 se une a CD4
Tamaño de la hendidura que se une a los péptidos	Se acomoda a péptidos de 8-11 aminoácidos	Se acomoda a péptidos de 10-30 aminoácidos o más
Nomenclatura		
Humano	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Ratón	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

Abreviaturas: CPH, complejo principal de histocompatibilidad; HLA, antígeno leucocitario humano.

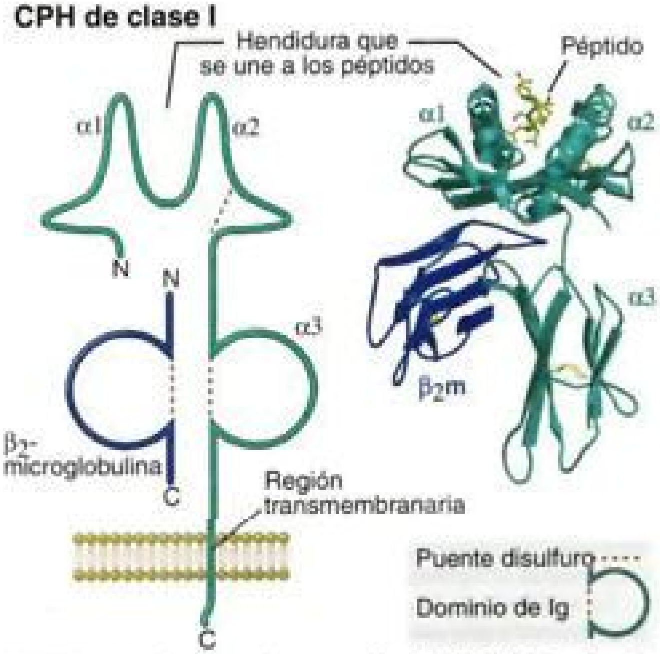


FIGURA 5-4 Estructura de una molécula del CPH de la clase I. El diagrama esquemático (izquierda) ilustra las diferentes regiones de la molécula del CPH (no está representado a escala). Las moléculas de la clase I están compuestas de una cadena α polimorfa unida de forma no covalente a la β2-microglobulina (β2m) no polimorfa. La cadena α está glucosilada; los residuos de hidratos de carbono no aparecen representados. El diagrama de cintas (derecha) muestra la estructura de la porción extracelular de la molécula de HLA-B27 con un péptido unido, resuelto mediante cristalografía por rayos X. (Por cortesía del Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, California.)

to β que soportan dos hebras paralelas de hélice α. Esto forma la hendidura de unión a los péptidos de las moléculas de la clase I. El tamaño que tiene es suficientemente grande (~25 Å × 10 Å × 11 Å) para fijarse a péptidos de 8 a 11 aminoácidos con una conformación extendida y flexible. Los extremos de las hendiduras de unión a los péptidos de la clase I están cerrados, de forma que los péptidos grandes no pueden unirse. Por tanto, las proteínas globulares originales tienen que ser «procesadas» para generar fragmentos que sean suficientemente pequeños para unirse a las moléculas del CPH y para ser reconocidas por los linfocitos T (véase capítulo 6). Los aminoácidos polimorfos de las moléculas de la clase I están limitados a los dominios α1 y α2, donde contribuyen a producir variaciones entre diferentes alelos de la clase I en la unión a los péptidos y en el reconocimiento por los linfocitos T (figura 5-5). El segmento α3 de la cadena α se pliega en un dominio Ig cuya secuencia de aminoácidos está conservada en todas las moléculas de la clase I. Este segmento contiene un bucle que actúa como punto de unión para CD8. En el extremo carboxílico terminal del segmento α3 hay una extensión de aproximadamente 25 aminoácidos hidrófobos que atraviesa la bicapa lipídica de la membrana plasmática. Inmediatamente después existen unos 30 aminoácidos localizados en el citoplasma, en los que se incluye un grupo de aminoácidos básicos que interactúan con los grupos de la cabeza de fosfolípidos de la cara interna de la bicapa lipídica y que anclan las moléculas del CPH en la membrana plasmática.

La cadena ligera de las moléculas de la clase I, que está codificada por un gen situado fuera del CPH, se denomina β_2-microglobulina debido a su movilidad electroforética (β_2), a su tamaño (micro) y a su solubilidad (globulina). La β_2-microglobulina interactúa de forma no covalente con el dominio α3 de la cadena α. Al igual que el segmento α3, la β_2-microglobulina es estructuralmente homóloga a un dominio Ig y no varía entre todas las moléculas de la clase I.

La molécula de la clase I totalmente ensamblada es un heterotrímero que consta de una cadena α, una β_2-microglobulina y un péptido antigénico unido, y la expresión estable de las moléculas de la clase I sobre la superficie celular requiere la presencia de los tres componentes del heterotrímero. La razón de que esto sea así es que la interacción de la cadena α con la β_2-microglobulina se estabiliza con la fijación de los antígenos peptídicos a la hendidura formada por

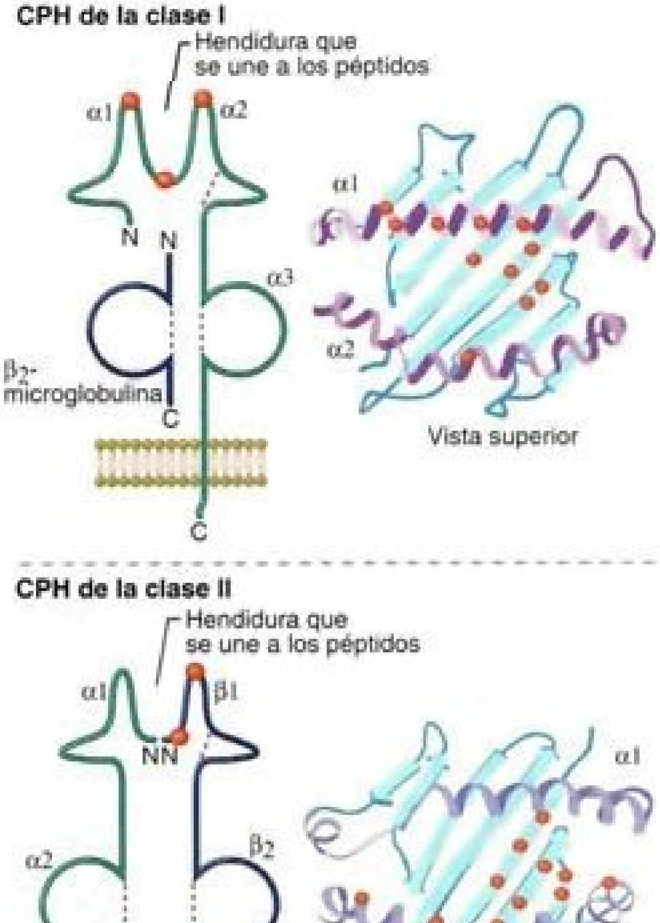


FIGURA 5-5 Aminoácidos polimorfos de una molécula del CPH de la clase I. Los aminoácidos polimorfos de las moléculas del CPH de las clases I y II (que se muestran como círculos rojos) se localizan en las hendiduras que se unen a los péptidos y en las hélices α alrededor de las hendiduras. En la molécula de la clase II representada (HLA-DR), básicamente todo el polimorfismo se encuentra en la cadena β. Sin embargo, otras moléculas de la clase II en los seres humanos y ratones presentan diversos grados de polimorfismo en la cadena α y normalmente mucho más en la cadena β. (Por cortesía del Dr. J. McCluskey, University of Melbourne, Parkville, Australia.)

$\alpha 1$ y $\alpha 2$ y, por otro lado, la unión del péptido se fortalece por la interacción de la β_2-microglobulina con la cadena α. Dado que se necesitan péptidos antigénicos para estabilizar las moléculas del CPH, sólo las moléculas del CPH cargadas con péptidos se expresan en las superficies celulares. El proceso de ensamblaje de las moléculas de la clase I cargadas con péptidos estables se detallará en el capítulo 6.

Todos los individuos normales (heterocigotos) expresan seis moléculas de la clase I diferentes en cada célula, que contienen cadenas α derivadas de los dos alelos de los genes *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C* que se han heredado de los progenitores.

Moléculas del CPH de la clase II

Las moléculas del CPH de la clase II están compuestas por dos cadenas polipeptídicas asociadas de forma no covalente, una cadena α de 32 a 34 kD y una cadena β de 29 a 32 kD (figura 5-6). A diferencia de las moléculas de la clase I, *ambas cadenas de las moléculas de la clase II están* codificadas por genes polimorfos del CPH.

Los segmentos amino terminales $\alpha 1$ y $\beta 1$ de las cadenas de la clase II interactúan para formar la hendidura que se unen a los péptidos, que es similar desde el punto de vista estructural a la de las moléculas de la clase I. Cuatro hebras del suelo de la hendidura y una de las hélices están formadas por $\alpha 1$, mientras que las otras cuatro hebras del suelo y la segunda hélice están formadas por $\beta 1$. Los aminoácidos polimorfos están localizados en $\alpha 1$ y $\beta 1$, en el interior y alrededor de la hendidura que se une a los péptidos, como en las moléculas de la clase I. En las moléculas de la clase II humanas, la mayor parte de los polimorfismos se encuentran en la cadena β. En las moléculas de la clase II, los extremos de la hendidura que se une a los péptidos están abiertos, de manera que pueden entrar péptidos de 30 aminoácidos o más.

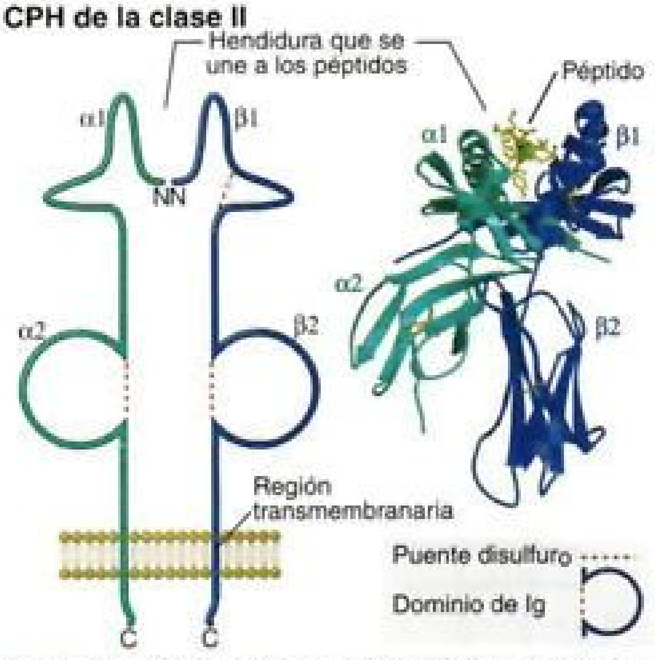


FIGURA 5-6 Estructura de una molécula del CPH de la clase II. El diagrama esquemático (izquierda) ilustra las diferentes regiones de la molécula del CPH (no está representado a escala). Las moléculas de la clase II están compuestas de una cadena α polimorfa unida de forma no covalente a una cadena β polimorfa. Ambas cadenas están glucosiladas; los hidratos de carbono no aparecen representados. El diagrama de cintas (derecha) muestra la estructura de la porción extracelular de la molécula de HLA-DR1 con un péptido unido, resuelto mediante cristalografía por rayos X. (Por cortesía del Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, California.)

Los segmentos $\alpha 2$ y $\beta 2$ de las moléculas de la clase II, como $\alpha 3$ y β_2-microglobulina de la clase I, están plegados en dominios de Ig y no son polimorfos entre varios alelos de un gen particular de la clase II. El punto de unión para CD4 es un bucle presente en el segmento $\beta 2$ de las moléculas de la clase II, parecido al lugar de fijación para CD8 que existe en $\alpha 3$ de las cadenas pesadas de la clase I. En general, las cadenas α de un *locus* del CPH de la clase II (p. ej., DR) se emparejan más a menudo con cadenas β del mismo *locus* y con menos frecuencia con cadenas β de otros *locus* (p. ej., DQ, DP).

Los extremos carboxílicos terminales de los segmentos $\alpha 2$ y $\beta 2$ continúan con regiones de conexión cortas seguidas de extensiones de unos 25 aminoácidos hidrófobos transmembranarios. En ambas cadenas, las regiones transmembranarias finalizan en grupos de aminoácidos básicos, seguidos de colas citoplásmicas cortas hidrófilas.

La molécula de la clase II totalmente ensamblada es un heterotrímero que consta de una cadena alfa, una cadena β y un péptido antigénico unido, y la expresión estable de las moléculas de la clase II sobre la superficie celular requiere la presencia de los tres componentes del heterotrímero. Como en las moléculas de la clase I, esto garantiza que las moléculas del CPH que terminan en la superficie celular sean las que están cumpliendo su función normal de presentar péptidos.

Los seres humanos heredan de cada progenitor un gen DPB1 y uno DPA1 que codifican, respectivamente, las cadenas β y α de una molécula de HLA-DP; un gen DQA1 y uno DQB1; y un gen DRA1, un gen DRB1 y un gen DRB duplicado distinto que puede codificar los alelos DRB3, 4 o 5. Así, cada individuo heterocigoto hereda seis u ocho alelos del CPH de la clase II, tres o cuatro de cada progenitor (un conjunto de DP y otro de DQ, y uno o dos de DR). Típicamente no hay mucha recombinación entre los genes de *locus* diferentes (es decir, DRα con DQβ, y así sucesivamente), y cada haplotipo tiende a heredarse como una sola unidad. Sin embargo, como algunos haplotipos contienen *locus* DRB adicionales que producen cadenas β que se ensamblan con DRα, y algunas moléculas DQα codificadas por un cromosoma se pueden asociar a moléculas DQβ codificadas por el otro cromosoma, el número total de moléculas de la clase II expresadas puede ser mucho mayor que 6.

UNIÓN DE PÉPTIDOS A LAS MOLÉCULAS DEL CPH

Al constatarse que las moléculas del CPH son moléculas presentadoras de péptidos del sistema inmunitario adaptativo, se han realizado esfuerzos considerables para descifrar las bases moleculares de las interacciones péptido-CPH y las características de los péptidos que les permiten unirse a las moléculas del CPH. Estos aspectos no sólo son importantes para comprender la biología del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, sino también para definir las propiedades que hacen a una proteína inmunógena. Para que una proteína sea inmunógena en un sujeto, debe contener péptidos que se puedan unir a las moléculas de su CPH. Esta información puede utilizarse para diseñar vacunas, mediante la inserción de secuencias de aminoácidos que se unan al CPH en antígenos utilizados para la inmunización. En la siguiente sección de este capítulo resumimos las características fundamentales de las interacciones entre péptidos y moléculas del CPH de las clases I y II.

Se han empleado diferentes métodos analíticos para estudiar las interacciones péptido-CPH.

- Los primeros estudios se basaron en análisis funcionales de linfocitos T cooperadores y LTC que respondían a células presentadoras de antígenos incubadas con diferentes péptidos. Al determinar qué tipos de *péptidos derivados de antígenos proteínicos complejos* podían activar los linfocitos T de animales inmunizados con dichos antígenos, fue posible definir las características de los péptidos que les permitían ser presentados por las células presentadoras de antígenos.
- Después de purificar las moléculas del CPH, fue posible estudiar sus interacciones con péptidos marcados con sondas radiactivas o con sustancias fluorescentes en solución mediante métodos tales como diálisis de equilibrio y filtración en gel para cuantificar los péptidos libres y unidos.
- Se ha analizado la naturaleza de los péptidos unidos al CPH generados a partir de proteínas intactas mediante la exposición de células presentadoras de antígenos a un antígeno proteínico durante diferentes periodos, purificando las moléculas del CPH a partir de dichas células mediante cromatografía por afinidad y eluyendo los péptidos unidos por espectroscopia de masas o secuenciación de aminoácidos. Se puede utilizar el mismo método para definir los péptidos endógenos que son presentados por células presentadoras de antígenos aisladas procedentes de animales o seres humanos.
- El análisis cristalográfico por rayos X de los complejos péptido-CPH ha proporcionado una información muy valiosa acerca de cómo se ubican los péptidos en las hendiduras de las moléculas del CPH y de los aminoácidos de cada una que participan en esta unión.

Basándonos en estos estudios, ahora conocemos con gran detalle las características fisicoquímicas de la interacción péptido-CPH. También se sabe que la unión de los péptidos a las moléculas del CPH es fundamentalmente diferente de la fijación de los antígenos a los receptores del antígeno de los linfocitos T y B (véase capítulo 4, tabla 4-1).

Características de las interacciones entre el péptido y el CPH

Las moléculas del CPH muestran una especificidad amplia en su unión a los péptidos, y la especificidad fina del reconocimiento del antígeno reside en gran medida en los receptores del antígeno de los linfocitos T. Existen diversas características importantes de las interacciones entre las moléculas del CPH y los péptidos del antígeno.

- ***Cada molécula del CPH de las clases I o II presenta una única hendidura para los péptidos que se une a un solo péptido cada vez, aunque cada molécula del CPH se puede unir a muchos péptidos diferentes.*** Esta capacidad de una molécula del CPH para unirse a muchos péptidos diferentes se demostró a partir de varias líneas de pruebas experimentales.
    - Si un linfocito T específico frente a un péptido se estimula con células presentadoras de antígenos que le presentan dicho péptido, la respuesta se inhibe al añadirse un exceso de otros péptidos con estructuras similares (figura 5-7). En estos experimentos, la molécula del CPH se unía a diferentes péptidos, pero el linfocito T sólo reconocía uno de esos péptidos presentado por la molécula del CPH.
    - Los estudios de unión directa con moléculas del CPH purificadas en solución confirmaron de forma definitiva que una única molécula del CPH puede unirse a múltiples péptidos diferentes (si bien sólo a uno en cada momento), así como que múltiples péptidos compiten entre sí para fijarse al único punto de unión de cada molécula del CPH.
    - El análisis de los péptidos eluidos de moléculas del CPH purificadas a partir de células presentadoras de antígenos demostró que hay muchos péptidos diferentes que pueden eluirse a partir de cualquier tipo de molécula del CPH.

La solución de las estructuras cristalinas de las moléculas de las clases I y II confirmó la presencia de una única hendidura que se une a los péptidos en estas moléculas (véanse figuras 5-4 y 5-6). No resulta sorprendente que una única molécula del CPH pueda unirse a múltiples péptidos, ya que cada individuo posee sólo un pequeño número de moléculas del CPH (6 moléculas de la clase I y de 10 a 20 de la clase II en un sujeto heterocigótico), que deben ser capaces de presentar péptidos procedentes del enorme número de antígenos proteínicos que es posible encontrar.

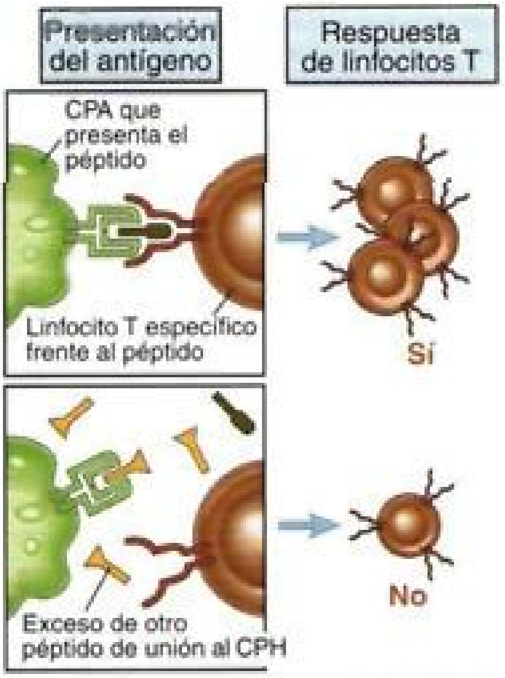

Presentación del antígeno
Respuesta de linfocitos T
CPA que presenta el péptido
Linfocito T específico frente al péptido
Sí
Exceso de otro péptido de unión al CPH
No

FIGURA 5-7 **Competición del antígeno por los linfocitos T.** Un linfocito T reconoce un péptido presentado por una molécula del CPH. Un exceso de un péptido diferente que se fija a la misma molécula del CPH inhibe de forma competitiva la presentación del péptido que el linfocito T reconoce. CPA, célula presentadora de antígenos.

- ***Los péptidos que se unen a moléculas del CPH comparten características estructurales que facilitan esta interacción.*** Una de esas características es el tamaño de los péptidos (las moléculas de la clase I pueden acomodar péptidos de 8 a 10 aminoácidos de longitud, mientras que las de la clase II captan péptidos que pueden tener de 10 a 30 aminoácidos de longitud o más, siendo la longitud ideal de 12 a 16 aminoácidos). Además, los péptidos que se unen a una forma alélica concreta de una molécula del CPH contienen aminoácidos que permiten interacciones complementarias entre el péptido y la molécula alélica del CPH. Los aminoácidos de un péptido que se unen a moléculas del CPH son distintos de los que son reconocidos por los linfocitos T.
- ***La asociación entre péptidos antigénicos y moléculas del CPH es una interacción saturable, con una velocidad de disociación muy lenta.*** En una célula, varias nodrizas y enzimas facilitan la unión de los péptidos a las moléculas del CPH (véase capítulo 6). Una vez formados, la mayor parte de los complejos péptido-CPH son estables, y las constantes de disociación cinética son indicativas de semividas prolongadas que varían desde varias horas hasta muchos días. Esta velocidad extraordinariamente baja de disociación del péptido de las moléculas del CPH permite que los complejos péptido-CPH persistan durante el tiempo suficiente en las superficies de las células que contienen antígeno para asegurar interacciones productivas con los linfocitos T específicos frente el antígeno. Esta característica de la presentación de los antígenos permite que los pocos linfocitos T específicos frente el antígeno localicen el antígeno cuando las células circulen por los tejidos, y de esta manera generen respuestas inmunitarias eficaces contra el antígeno.
- ***Las moléculas del CPH de un individuo no discriminan entre los péptidos extraños (es decir, los derivados de antígenos microbianos) y los derivados de antígenos del propio sujeto (antígenos propios).*** Es decir, las moléculas del CPH presentan tanto péptidos propios como extraños, de modo que los linfocitos T analizan estos péptidos presentados en busca de la existencia de antígenos extraños. Este proceso es fundamental para la misión de discriminación de los linfocitos T. Sin embargo, la incapacidad de las moléculas del CPH para discriminar entre antígenos propios y extraños plantea dos preguntas. En primer lugar, dado que las moléculas del CPH están expuestas continuamente y presumiblemente ocupadas por abundantes péptidos propios, ¿cómo pueden unirse y presentar péptidos extraños, con probabilidad de ser relativamente raros? En segundo lugar, si los péptidos propios están siendo presentados constantemente, ¿por qué los individuos no elaboran reacciones autoinmunitarias? La respuesta a estas preguntas radica en la biología celular de la biosíntesis y el ensamblaje del CPH, en la especificidad de los linfocitos T y en la exquisita sensibilidad de estas células a pequeñas cantidades de complejos péptido-CPH. Volveremos sobre estas cuestiones con más detalle en el capítulo 6.

Bases estructurales de la unión de péptidos a las moléculas del CPH

La unión de péptidos a las moléculas del CPH es una interacción no covalente mediada por aminoácidos tanto en los péptidos como en las hendiduras de las moléculas del CPH. Los antígenos proteínicos se fragmentan por acción proteolítica en las células presentadoras de antígenos para dar lugar a los péptidos que se unirán y serán presentados por las moléculas del CPH (véase capítulo 6). Estos péptidos se fijan a las hendiduras de las moléculas del CPH con una conformación extendida. Una vez unidos, los péptidos y sus moléculas de agua asociadas rellenan las hendiduras creando contactos amplios con los aminoácidos que forman las hebras β del suelo y las hélices α de los lados de la hendidura (figura 5-8). En la mayoría de las moléculas del CPH, las hebras β del suelo de la hendidura contienen «bolsillos». Los aminoácidos de un péptido pueden contener cadenas laterales que encajen en estos bolsillos y se unan a los aminoácidos complementarios en la molécula del CPH, casi siempre mediante interacciones hidrófobas. Estos aminoácidos del péptido se denominan aminoácidos de anclaje, porque contribuyen en la mayoría de las interacciones favorables de la unión (es decir, anclan el péptido a la hendidura de la molécula del CPH). Los aminoácidos de anclaje de los péptidos se pueden localizar en el medio o en los extremos del péptido. Cada péptido que se fija al CPH suele contener sólo uno o dos aminoácidos de anclaje, y esto permite, en teoría, una mayor variabilidad en el resto de aminoácidos del péptido, que son los reconocidos por los linfocitos T específicos. No todos los péptidos utilizan residuos de anclaje para unirse a las moléculas del CPH, especialmente a las de la clase II. Las interacciones específicas de los péptidos con los laterales d ela hélice α de las hendiduras del CPH contribuyen también a la fijación formando puentes de hidrógeno o interacciones polares (puentes de sal). Los péptidos que se unen a la clase I contienen normalmente aminoácidos básicos o hidrófobos en sus extremos carboxílicos que contribuyen también a la interacción.

Como la mayoría de los aminoácidos que se encuentran en el interior y alrededor de la hendidura de unión a los péptidos de las moléculas del CPH son polimorfos (es decir, difieren en varios alelos del CPH), diferentes alelos favorecen la unión de distintos péptidos. Este hecho es la base estructural de la función de los genes del CPH como «genes de la respuesta inmunitaria»; únicamente los animales que expresan alelos del CPH que pueden unirse a un péptido en particular y presentárselo a los linfocitos T pueden responder a dicho péptido.

Los receptores del antígeno de los linfocitos T reconocen tanto al péptido antigénico como a las moléculas del CPH, de modo que el péptido es responsable de la especificidad fina del reconocimiento del antígeno y los aminoácidos del CPH son responsables de la restricción de los linfocitos T por el CPH. Una porción del péptido fijado queda expuesta en el extremo superior abierto de la hendidura de la molécula del CPH y las cadenas laterales de aminoácidos de esta porción del péptido son reconocidas por los receptores del antígeno de los linfocitos T específicos. El mismo receptor del linfocito T interactúa también con los aminoácidos polimorfos de las hélices alfa de la misma molécula del CPH (véase figura 5-1). Como cabe esperar, las variaciones tanto del antígeno peptídico como de la hendidura que aloja a péptidos de la molécula del CPH alterarán la presentación de dicho péptido o su reconocimiento por los linfocitos T. De hecho, se puede potenciar la inmunogenicidad de un péptido incorporando un aminoácido que fortalezca su unión a las moléculas del CPH heredadas habitualmente en una población.

- Es posible identificar aminoácidos implicados en la unión a las moléculas del CPH y los que son fundamentales para el reconocimiento por los linfocitos T, introduciendo mutaciones en un péptido inmunógeno. *Este método se ha aplicado a muchos antígenos* peptídicos, utilizando linfocitos T para medir las respuestas a estos péptidos (véase figura 5-8C).

La observación de que los aminoácidos polimorfos de las moléculas del CPH determinan la especificidad de la unión al péptido y del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T ha conducido a plantear por qué los genes del CPH son polimorfos. Una posibilidad es que la presencia de múltiples alelos del CPH en una población garantiza que todos los péptidos derivados de antígenos microbianos, en teoría, sean reconocidos por el sistema inmunitario de, al menos, algunos individuos. A escala poblacional, esto aumentará el espectro de péptidos microbianos que pueden ser presentados a los linfocitos T y reducirá la probabilidad de que un microbio eluda el sistema inmunitario de todos los sujetos *mediante la mutación de sus proteínas antigénicas.*

ORGANIZACIÓN GENÓMICA DEL CPH

En los seres humanos, el CPH se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y la β_2-microglobulina la codifica un gen del cromosoma 15. El CPH humano ocupa un largo segmento de ADN, que se extiende aproximadamente unas 3500 kilobases (kb). (En comparación, un gen humano largo puede extenderse hasta 50 a 100 kb y el tamaño del genoma completo de *Escherichia coli* es aproximadamente de 4500 kb.) En términos genéticos clásicos, el CPH se extiende unos 4 centimorgans, lo que quiere decir que en cada meiosis se producen entrecruzamientos en el CPH con una frecuencia aproximada del 4%. En la figura 5-9 se muestra un mapa molecular del CPH humano.

Muchas de las proteínas implicadas en el procesamiento de los antígenos proteínicos y la presentación de péptidos a los linfocitos T son codificadas por genes localizados en el CPH. En otras palabras, este *locus* genético contiene gran parte de la información necesaria para la maquinaria de presentación de antígenos. Los genes de la clase I, *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*, se encuentran en la porción más telomérica del *locus* del HLA, mientras que los de la clase II son los más centroméricos en el *locus* HLA. Dentro del *locus* de la clase II están localizados los genes que codifican varias proteínas que desempeñan funciones esenciales en el procesamiento del antígeno. Una de estas proteínas, denominada transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP), es un heterodímero que transporta péptidos desde el citosol al interior del retículo endoplásmico, donde los péptidos se pueden asociar a moléculas de la clase I de nueva síntesis. Las dos subunidades del dímero TAP son codificadas por dos genes de la región de la clase II. Otros genes de este grupo codifican subunidades de un complejo de proteasas citosólico denominado proteasoma, que degrada proteínas citosólicas en péptidos que posteriormente son presentados por las moléculas del CPH de la clase I. Otro par de genes, denominado *HLA-DMA* y *HLA-DMB*, codifican una molécula similar a las de la clase II, heterodimérica y no polimorfa, que recibe el nombre de HLA-DM (o H-2M en el ratón) e interviene en la unión del péptido a las moléculas de la clase II. Las funciones de estas proteínas en la presentación del antígeno se tratarán en el capítulo 6.

Entre los grupos de genes de la clase I y II existen genes que codifican diversos componentes del sistema del com-

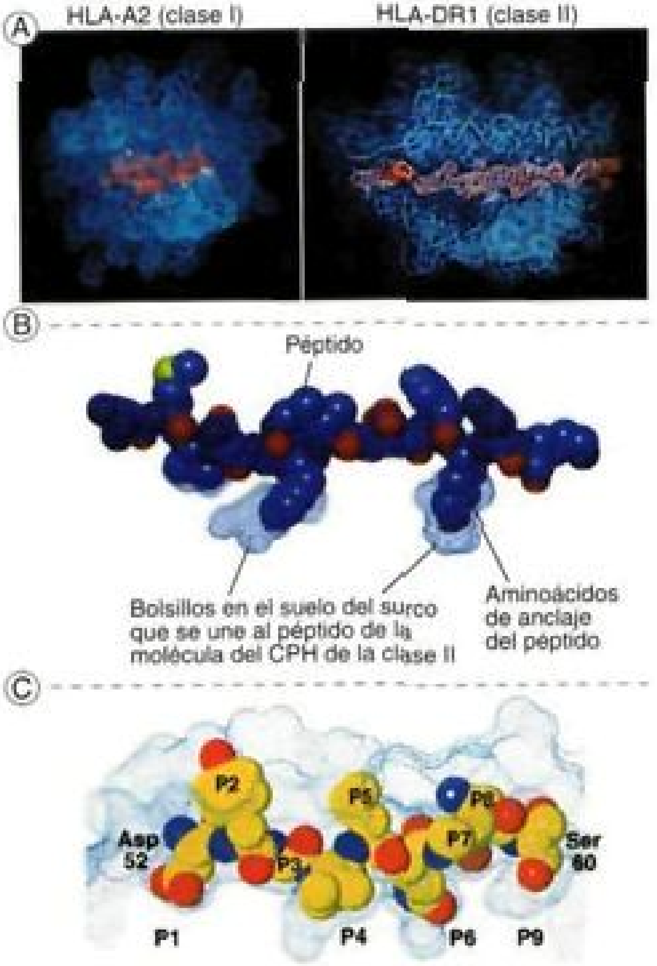

A
HLA-A2 (clase I)
HLA-DR1 (clase II)
B
Péptido
Bolsillos en el suelo del surco que se une al péptido de la molécula del CPH de la clase II
Aminoácidos de anclaje del péptido
C
P2
P5
P8
Asp 52
P3
P7
Ser 60
P1
P4
P6
P9

FIGURA 5-8 Unión del péptido a las moléculas del CPH. A. Estas imágenes de las estructuras cristalinas de las moléculas del CPH muestran cómo están los péptidos sobre las hendiduras que unen a los péptidos. La molécula de la clase I que se presenta es HLA-A2 y la de la clase II, HLA-DR1. La hendidura de la molécula de la clase I está cerrada; la de la clase II, abierta. Así, las moléculas de la clase II acomodan péptidos más grandes que las de la clase I. (Reproducido con autorización de Macmillan Publishers Ltd. tomado de Bjorkman PJ, MA Saper, B Samraoui, WS Bennett, JL Strominger, and DC Wiley. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2. Nature 329:506-512, 1987; and Brown J et al. Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. Nature 364:33-39, 1993.) **B.** La visión lateral de un péptido unido a una molécula de la clase II muestra cómo los aminoácidos de anclaje del péptido lo mantienen en los bolsillos de la hendidura de la molécula del CPH. (Tomado de Scott CA, PA Peterson, L Teyton, and IA Wilson. Crystal structures of two I-A^{g7}-peptide complexes reveal that high affinity can be achieved without large anchor residues. Immunity 8:319-329, 1998. Copyright 1998, con autorización de *Elsevier Science*.) **C.** *Diferentes* aminoácidos de un péptido se unen a las moléculas del CPH y son reconocidos por los linfocitos T. El epítopo inmunodominante de la lisozima del huevo de gallina (HEL) en ratones H-2^k es un péptido formado por los aminoácidos 52-62. El diagrama de cintas modelado a partir de las estructuras cristalinas muestra la superficie de la hendidura de unión a péptidos de la molécula de la clase II de I-Ak y el péptido HEL unido con los aminoácidos (P1-P9) indicados como esferas. El análisis mutacional del péptido muestra que en la unión a las moléculas del CPH están P1 (Asp52), P4 (Ile55), P6 (Gln57), P7 (Ile58) y P9 (Ser60); estos se proyectan en dirección inferior y encajan en la hendidura que se une a los péptidos. Los aminoácidos implicados en el reconocimiento por los linfocitos T son P2 (Tyr53), P5 (Leu56) y P8 (Asn59); estos se proyectan en dirección superior y que se exponen a los linfocitos T. (Tomado de Fremont DH, D Monnaie, CA Nelson, WA Hendrickson, and ER Unanue. Crystal structure of I-A in complex with a dominant epitope of lysozyme. Immunity 8:305-317, 1998. Copyright 1998, con autorización de Elsevier Science.)

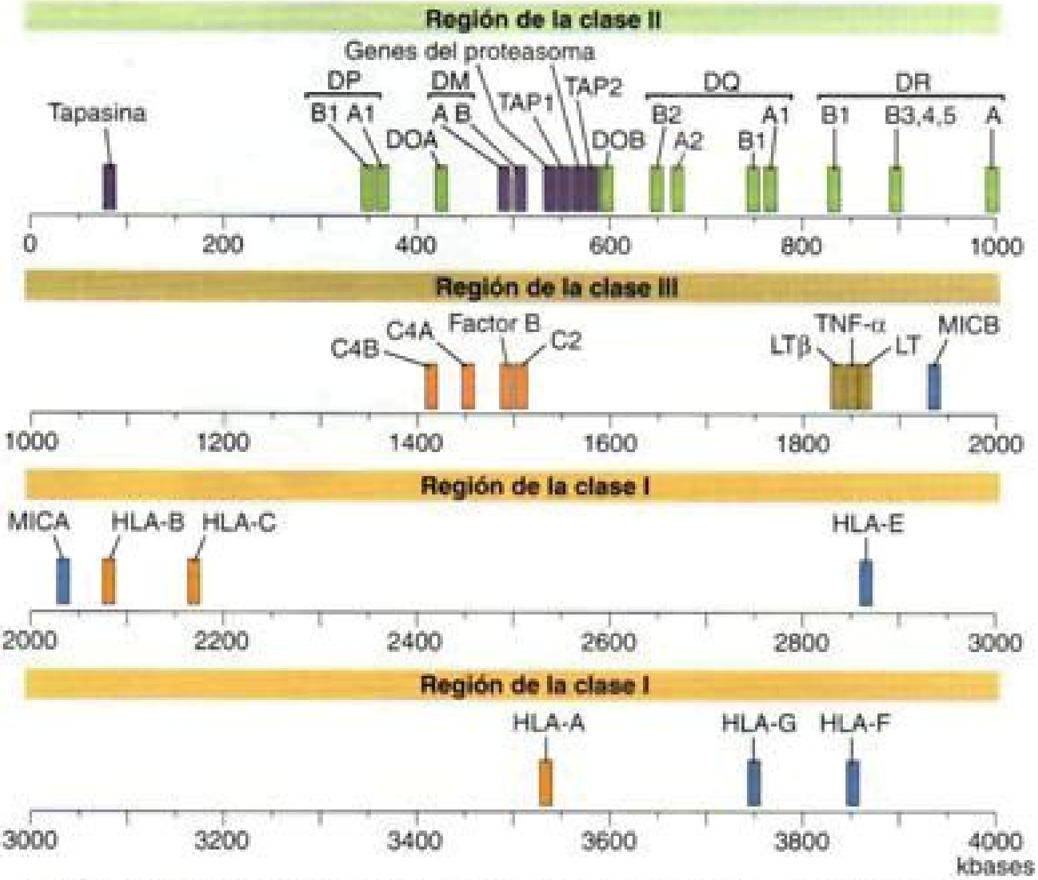


FIGURA 5-9 Mapa del CPH humano. Este mapa está simplificado para excluir muchos genes que tienen funciones desconocidas. HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-J y HLA-X son moléculas similares a las de la clase I, muchos de cuyos productos son reconocidos por los linfocitos NK. C4, C2 y los genes del factor B codifican proteínas del complemento; DM, DO, TAP y los proteasomas codifican proteínas implicadas en el procesamiento del antígeno. LTA, B y TNF codifican citocinas. Muchos seudogenes y genes cuya función en las respuestas inmunitarias no está establecida están localizados en el complejo HLA, pero no se muestran.

plemento, tres citocinas relacionadas estructuralmente (factor de necrosis tumoral, linfotoxina α y linfotoxina β) y algunas proteínas del *shock* térmico. Los genes del CPH que codifican estas proteínas se han denominado genes del CPH de la clase III. Entre el HLA-C y HLA-A, y teloméricos a HLA-A, existen muchos genes que se designan de una forma semejante a los de la clase I porque recuerdan a los genes de la clase I, pero muestran un polimorfismo escaso o nulo. Algunos de estos genes codifican proteínas que se expresan asociadas a β_2-microglobulina y se denominan moléculas de la clase IB, para distinguirlas de las moléculas clásicamente polimorfas de la clase I. Entre las moléculas de la clase IB figura HLA-G, que puede tener una función en el reconocimiento del antígeno por los linfocitos citolíticos naturales (NK), y HLA-H, que parece estar implicada en el metabolismo del hierro y no tiene una función conocida en el sistema inmunitario. La mayoría de las secuencias de las moléculas similares a la clase I son seudogenes. Las funciones de la mayoría de estos genes similares a clase I y seudogenes no se conocen. Una de ellas puede consistir en que durante la evolución estas secuencias de ADN actúen como una reposición de secuencias codificadoras que se pueden utilizar para generar secuencias polimorfas en las moléculas tradicionales de la clase I y II del CPH mediante el proceso de conversión génica. En este proceso, una porción de la secuencia de un gen se sustituye por una porción de otro gen sin un fenómeno de recombinación recíproca. La conversión génica es un mecanismo más eficaz que la mutación puntual para producir una variación genética sin pérdida de función, ya que se pueden introducir varios cambios a la vez y los aminoácidos necesarios para mantener la estructura proteínica pueden seguir sin variación si todos los genes que participan en el fenómeno de conversión codifican aminoácidos idénticos en esas posiciones. A partir de estudios poblacionales, parece claro que el extraordinario polimorfismo de las moléculas del CPH se ha generado por conversión génica y no por mutaciones puntuales.

El CPH del ratón, localizado en el cromosoma 17, ocupa unas 2000 kb de ADN y los genes se organizan en un orden ligeramente diferente al del gen del CPH humano. Uno de los genes de la clase I del ratón *(H-2K)* es centromérico a la región de la clase II, mientras que los otros genes de la clase I y los genes no polimorfos de la clase IB son teloméricos a la región de la clase II. Como en el ser humano, la β_2-microglobulina no la codifica el CPH, sino un gen ubicado en un cromosoma distinto (cromosoma 2).

Existen otras proteínas asociadas a la β_2-microglobulina diferentes de las moléculas de la clase I del CPH que pueden desempeñar funciones importantes en el sistema inmunitario. Entre ellas figuran el receptor del Fc neonatal (véase capítulo 14) y las moléculas CD1, que pueden estar implicadas en la presentación de antígenos peptídicos a poblaciones no habituales de linfocitos T. Estas proteínas son homólogas a la cadena α de la clase I del CPH, pero se codifican fuera del CPH, en cromosomas diferentes.

EXPRESIÓN DE LAS MOLÉCULAS DEL CPH

Debido a que las moléculas del CPH son necesarias para la presentación de antígenos a los linfocitos T, la expresión de los genes del CPH en una célula determina el que los antígenos extraños (p. ej., microbianos) en esa célula sean reconocidos o no por los linfocitos T. Existen varias características importantes de la expresión de las moléculas del CPH.

- ***Las moléculas de la clase I se expresan de forma constitutiva en prácticamente todas las células nucleadas, mientras que las de la clase II se expresan normalmente sólo en las células dendríticas, los linfocitos B, los macrófagos y algunos otros tipos celulares.*** Este patrón de expresión del CPH está íntimamente ligado a las funciones de los linfocitos T restringidos por la clase I y la clase II. La función efectora de los linfocitos T CD8$^+$ restringidos por la clase I es destruir células infectadas con microbios intracelulares, como los virus. Ya que los virus pueden infectar prácticamente cualquier célula nucleada, los ligandos que los linfocitos T CD8$^+$ reconocen tienen que estar presentes en todas las células nucleadas. La expresión de las moléculas del CPH de la clase I en las células nucleadas sirve precisamente para cumplir este objetivo, de forma que aporta un sistema de presentación para los antígenos víricos. Por otro lado, los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ restringidos por la clase II tienen un conjunto de funciones que requieren el reconocimiento del antígeno presentado por un número más limitado de tipos celulares. En concreto, los linfocitos T CD4$^+$ vírgenes han de reconocer antígenos presentados por células dendríticas en órganos linfáticos periféricos. Los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ diferenciados actúan principalmente para activar (o ayudar) a los macrófagos a eliminar microbios extracelulares que han sido fagocitados, así como para activar los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos que eliminan también los microbios extracelulares. Las moléculas de la clase II se expresan fundamentalmente en estos tipos de células y proporcionan un sistema para presentar péptidos derivados de microbios extracelulares y proteínas.
- ***La expresión de las moléculas del CPH aumenta por las citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas*** (figura 5-10). En la mayoría de los tipos celulares, los interferones IFN-α, IFN-β e IFN-γ aumentan la expresión de las moléculas de la clase I; el factor de necrosis tumoral (TNF) y la linfotoxina (LT) pueden tener el mismo efecto. (Las propiedades y actividades biológicas de las citocinas se tratarán en el capítulo 12.) Los interferones se producen durante la respuesta inmunitaria innata aguda a muchos virus (véase capítulo 2), mientras que TNF y LT se sintetizan en respuesta a numerosas infecciones microbianas. Así pues, las respuestas inmunitarias innatas a los microbios aumentan la expresión de las moléculas del CPH que muestran antígenos microbianos a los linfocitos T específicos frente a estos microorganismos. Este es uno de los mecanismos por los que la inmunidad innata estimula respuestas inmunitarias adaptativas.

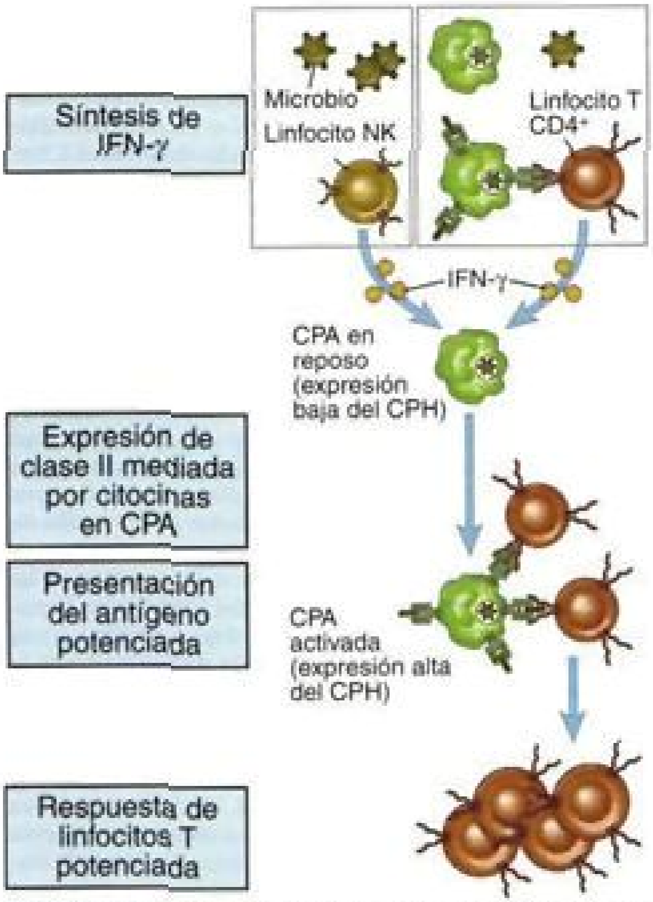

Síntesis de IFN-γ
Microbio
Linfocito NK
Linfocito T CD4$^+$
IFN-γ
CPA en reposo (expresión baja del CPH)
Expresión de clase II mediada por citocinas en CPA
Presentación del antígeno potenciada
CPA activada (expresión alta del CPH)
Respuesta de linfocitos T potenciada

FIGURA 5-10 Potenciación de la expresión del CPH de la clase II por IFN-γ. IFN-γ, sintetizado por los linfocitos NK durante las reacciones inmunitarias innatas a microbios o por los linfocitos T durante las reacciones inmunitarias adaptativas, estimula la expresión del CPH de la clase II en las células presentadoras de antígenos (CPA) y, por tanto, potencia la activación de los linfocitos T CD4$^+$. IFN-γ tiene un efecto similar en la expresión de moléculas del CPH de la clase I y la activación de los linfocitos T CD8$^+$.

La expresión de las moléculas de la clase II también está regulada por diferentes citocinas en distintas células. El IFN-γ es la principal citocina que estimula la expresión de las moléculas de la clase II en células presentadoras de antígenos, tales como los macrófagos (véase figura 5-10). El IFN-γ pueden producirlo por linfocitos NK durante las reacciones inmunitarias innatas; este es un mecanismo por el que la inmunidad innata estimula la inmunidad adaptativa. El IFN-γ también se sintetiza en los linfocitos T activados por antígenos durante las reacciones inmunitarias adaptativas y su capacidad para aumentar la expresión de la clase II en las células presentadoras de antígenos es un mecanismo de amplificación en la inmunidad adaptativa. En las células dendríticas, la expresión de las moléculas de la clase II también aumenta en respuesta a señales procedentes de receptores similares a *toll* que responden a los componentes microbianos, favoreciendo de esta manera la presentación de antígenos microbianos (capítulo 6). Los linfocitos B expresan constitutivamente moléculas de la clase II y pueden incrementar dicha expresión en respuesta al reconocimiento del antígeno y a las citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores, aumentando de esta forma la presentación del antígeno a los linfocitos cooperadores (capítulo 10). Las células endoteliales vasculares, como los macrófagos, aumentan la expresión de la clase II en respuesta a IFN-γ, aunque no está claro el significado de este fenómeno. La mayoría de los tipos celulares no inmunitarios expresan pocas (si es que expresan alguna) moléculas de la clase II a menos que queden expuestas a concentraciones elevadas de IFN-γ. Es poco probable que estas células presenten antígenos a los linfocitos T CD4⁺, excepto en circunstancias poco frecuentes. Algunas células, como las neuronas, nunca expresan moléculas de la clase II. Los linfocitos T humanos, pero no los de los ratones, expresan moléculas de la clase II después de su activación; sin embargo, no se ha identificado ninguna citocina en esta respuesta y su significado funcional es desconocido.

- ***La intensidad de transcripción es el principal determinante del grado de síntesis de moléculas del CPH y de su expresión en la superficie celular.*** Las citocinas potencian la expresión del CPH estimulando la transcripción de los genes de las clases I y II en una amplia variedad de tipos celulares. Estos efectos están mediados por la unión de factores de transcripción activados por citocinas a secuencias de ADN reguladoras que se encuentran en las regiones promotoras de los genes del CPH. Varios factores de transcripción pueden ensamblarse y unirse a una proteína denominada activador de la transcripción de la clase II (ATCII) y el complejo completo se une a los promotores de la clase II para promover una transcripción eficaz. Manteniendo el complejo de los factores de transcripción unido, el ATCII actúa como un regulador de la expresión de los genes de la clase II. El ATCII se sintetiza en respuesta a IFN-γ, lo que explica cómo esta citocina puede aumentar la expresión de las moléculas de la clase II. Se han identificado mutaciones en varios de estos factores de transcripción como causa de inmunodeficiencias humanas asociadas a defectos en la expresión de moléculas del CPH. La mejor estudiada de estas enfermedades es el **síndrome del linfocito desnudo** (véase capítulo 20). Los ratones modificados con técnicas genéticas que carecen de ATCII también presentan una ausencia de expresión de la clase II en las células dendríticas y los linfocitos B, así como una incapacidad del IFN-γ para inducir la clase II en los macrófagos.

La expresión de la mayoría de las proteínas que intervienen en el procesamiento y la presentación del antígeno está regulada de forma coordinada. Por ejemplo, el IFN-γ aumenta la transcripción no sólo de los genes de las clases I y II, sino también de la β_2-microglobulina, de los genes que codifican dos de las subunidades del proteasoma y de los genes que codifican las subunidades del heterodímero TAP.

RESUMEN

- El CPH es una región génica extensa que codifica las moléculas de las clases I y II, así como otras proteínas. Los genes del CPH son muy polimorfos, de modo que hay más de 250 alelos para algunos de estos genes en la población.

- La función de las moléculas de las clases I y II codificadas por el CPH es unirse a antígenos peptídicos y presentarlos para ser reconocidos por los linfocitos T específicos frente a cada antígeno. Los antígenos peptídicos asociados a las moléculas de la clase I son reconocidos por los LTC CD8⁺, mientras que los asociados a la clase II lo son por los linfocitos T (casi siempre cooperadores) CD4⁺. Las moléculas del CPH se reconocieron por primera vez por su función en el desencadenamiento de respuestas de linfocitos T que causaban el rechazo de los tejidos trasplantados.

- Las moléculas del CPH de la clase I están compuestas por una cadena α (o pesada) que forma un complejo no covalente con un polipéptido no polimorfo denominado β_2-microglobulina. Las de la clase II contienen dos cadenas polimorfas codificadas por el CPH, una α y una β. Ambas clases de moléculas del CPH tienen una estructura similar y contienen una hendidura que se une a los péptidos, una región no polimorfa similar a Ig, una región transmembranaria y una región citoplásmica. La hendidura que se une a los péptidos de las moléculas del CPH presenta unos lados α-helicoidales y el suelo es una lámina de ocho hebras antiparalelas con plegamiento β. La hendidura que se une a los péptidos de las moléculas de la clase I está formada por segmentos α1 y α2 de la cadena α y la de las moléculas de la clase II por segmentos α1 y β2 de las dos cadenas. Los dominios similares a Ig de las moléculas de las clases I y II contienen los lugares de unión de los correceptores de linfocitos T CD4 y CD8, respectivamente.

- Las moléculas del CPH se unen sólo a un péptido cada vez y todos los péptidos que se fijan a una molécula de CPH determinada comparten características estructurales comunes. La unión al péptido es saturable y la velocidad de disociación es muy baja, por lo que los complejos, una vez formados, persisten durante un período suficientemente largo para ser reconocidos por los linfocitos T. Cada molécula del CPH presenta una especificidad amplia por los péptidos y puede unirse a múltiples péptidos con características estructurales comunes, como los aminoácidos de anclaje.

- La hendidura que se une a los péptidos de las moléculas de la clase I puede acomodar péptidos de 8 a 11 aminoácidos de longitud, mientras que la de las moléculas de la clase II permite que se unan péptidos más largos (de hasta 30 aminoácidos o más). Los aminoácidos polimorfos de las moléculas del CPH se localizan en el dominio de unión a los péptidos. Algunos aminoácidos polimorfos del CPH determinan las especificidades de unión a los péptidos formando estructuras, denominadas «bolsillos», que interactúan con aminoácidos complementarios del péptido unido, conocidos como aminoácidos de anclaje. Otros residuos polimorfos del CPH y algunos aminoácidos del péptido no intervienen en la unión a las moléculas del CPH, pero, en su lugar, forman la estructura reconocida por los linfocitos T.

- Además de los genes polimorfos de las clases I y II, el CPH contiene genes que codifican proteínas del complemento, citocinas, moléculas similares a las de la clase I no polimorfas y varias proteínas implicadas en el procesamiento del antígeno.

- Las moléculas de la clase I se expresan en todas las células nucleadas, mientras que las de la clase II lo hacen principalmente en las células presentadoras de antígenos especializadas, como células dendríticas, macrófagos y linfocitos B y algunos otros tipos celulares, tales como células endoteliales y células epiteliales del timo. La expresión de los productos génicos del CPH se potencia por estímulos inflamatorios e inmunitarios, sobre todo por citocinas como el IFN-γ, que estimula la transcripción de los genes del CPH.

Bibliografía seleccionada

Bjorkman PJ, MA Saper, B Samraoui, WS Bennett, JL Strominger, and DC Wiley. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2. Nature 329:506–512, 1987.

Engelhard VH. Structure of peptides associated with class I and class II MHC molecules. Annual Review of Immunology 12:181–207, 1994.

Horton R, L Wilming, V Rand, et al. Gene map of the extended human MHC. Nature Reviews Genetics 5:889–899, 2004.

Kelley J, L Walter, and J Trowsdale. Comparative genomics of major histocompatibility complexes. Immunogenetics 56: 683–695, 2005.

Klein J, and A Sato. The HLA system. New England Journal of Medicine 343:702–709 and 782–786, 2000.

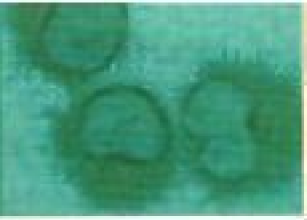
Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. Annual Review of Immunology 19:331–373, 2001.

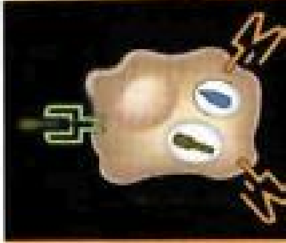
Madden DR. The three dimensional structure of peptide-MHC complexes. Annual Review of Immunology 13:587–622, 1995.

Parham P, and T Ohta. Population biology of antigen presentation by class I MHC molecules. Science 272:67–74, 1996.

Reith W, S Leibundgut-Landmann, and JM Waldburger. Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator. Nature Reviews Immunology 5:793–806, 2005.

Capítulo 6





PROCESAMIENTO DEL ANTÍGENO Y PRESENTACIÓN A LOS LINFOCITOS T

Propiedades de los antígenos reconocidos por los linfocitos T, 114

Células presentadoras de antígenos, 116

- Descubrimiento de las células presentadoras de antígenos y su función en las respuestas inmunitarias, 116
- Presentación de antígenos a los linfocitos T vírgenes: función de las células dendríticas en el inicio de las respuestas de los linfocitos T, 118
- Presentación de los antígenos a los linfocitos T efectores diferenciados, 122

Biología celular del procesamiento del antígeno, 123

- Procesamiento de antígenos endocitados para la presentación asociada al CPH de la clase II, 124
- Procesamiento de antígenos citosólicos para su presentación del antígeno asociada al CPH de la clase I, 129

***Significado fisiológico* de la presentación del antígeno asociada al CPH, 132**

- Vigilancia de los linfocitos T de los antígenos extraños, 132
- Naturaleza de las respuestas de los linfocitos T, 133
- Inmunogenicidad de los antígenos proteínicos, 134

Presentación de antígenos lipídicos por las moléculas CD1, 135

Resumen, 135

Los linfocitos T tienen funciones importantes en todas las respuestas inmunitarias adaptativas contra antígenos proteínicos. En la inmunidad celular, los linfocitos T $CD4^+$ activan a los macrófagos para que destruyan microbios fagocitados, mientras que los linfocitos T $CD8^+$ matan células infectadas por microbios intracelulares. En la inmunidad humoral, los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ interaccionan con los linfocitos B y estimulan su proliferación y diferenciación. Tanto la fase de inducción como la efectora de las respuestas de linfocitos T están desencadenadas por el reconocimiento específico de antígenos. En el capítulo 5 hemos introducido el concepto de que los linfocitos T reconocen fragmentos de péptidos que derivan de antígenos proteínicos y que están unidos a moléculas de superficie celular codificadas por genes del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) (véase figura 5-1). Las células que muestran péptidos asociados al CPH se denominan **células presentadoras de antígenos** (CPA). Algunas CPA presentan antígenos a linfocitos T vírgenes durante la fase de reconocimiento de las respuestas inmunitarias para iniciar estas respuestas, mientras que otras los presentan a linfocitos T diferenciados durante la fase efectora para desencadenar los mecanismos que eliminan los antígenos. En el capítulo 5 nos hemos centrado en las estructuras y funciones de las moléculas del CPH. En este capítulo continuamos el análisis de los ligandos que reconocen los linfocitos T, centrándonos en la producción de complejos péptido-CPH por parte de las CPA. De manera específica, describimos las características de las CPA que forman y muestran estos complejos péptido-CPH y cómo los antígenos proteínicos se transforman por las CPA en péptidos que se asocian a las moléculas del CPH. Finalizamos con unos comentarios sobre la importancia de la presentación del antígeno restringida por el CPH en las respuestas inmunitarias.

PROPIEDADES DE LOS ANTÍGENOS RECONOCIDOS POR LOS LINFOCITOS T

Nuestra comprensión actual del reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos T es la culminación de una gran cantidad de investigaciones que comenzaron con estudios sobre la naturaleza de los antígenos que estimulan la inmunidad celular. Los primeros estudios mostraron que las formas fisicoquímicas de los antígenos que son reconocidos por los linfocitos T son diferentes a las de los que son reconocidos por los linfocitos B y los anticuerpos; este conocimiento llevó al descubrimiento de la función del CPH en el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T. Algunas características del reconocimiento del antígeno son exclusivas de los linfocitos T (tabla 6-1).

- ***La mayoría de los linfocitos T reconoce solamente péptidos***, mientras que los linfocitos B pueden reconocer péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos, lípidos y pequeñas moléculas. En consecuencia, las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T son inducidas únicamente por antígenos proteínicos (el origen natural de los péptidos extraños), mientras que se observan respuestas inmunitarias humorales a antígenos proteínicos y no proteínicos. Algunos linfocitos T son específicos frente a pequeños haptenos químicos, como dinitrofenol, urusiol de la hiedra venenosa y betalactámicos de los antibióticos penicilínicos. En estas situaciones, es probable que los haptenos se unan a proteínas propias y que los péptidos conjugados con el hapteno sean reconocidos por los linfocitos T.
- ***Los linfocitos T son específicos frente a secuencias de aminoácidos de los péptidos***. Por otro lado, los linfocitos B pueden reconocer determinantes tridimensionales que existen cuando los antígenos, como las proteínas globulares, están en su configuración terciaria (plegada) original. Los receptores del antígeno de los linfocitos T reconocen muy pocos aminoácidos incluso dentro de un péptido dado, y diferentes linfocitos T pueden distinguir péptidos que difieren incluso en un solo aminoácido. Volveremos a la base estructural de esta especificidad considerablemente fina de los linfocitos T en el capítulo 7.
- ***Los linfocitos T reconocen y responden a antígenos peptídicos extraños sólo cuando los antígenos están unidos a las moléculas del CPA***, mientras que los linfocitos B y los anticuerpos secretados se unen a antígenos solubles en los líquidos corporales, así como a antígenos de superficie expuestos en la superficie celular. Esto es así porque los linfocitos T pueden reconocer únicamente péptidos unidos y mostrados por moléculas del CPH, y estas son proteínas integrales de la membrana que expresan las CPA. Las propiedades y funciones de las CPA se exponen más adelante en este mismo capítulo.
- ***Los linfocitos T de cualquier persona reconocen antígenos peptídicos extraños sólo cuando estos péptidos se encuentran unidos a moléculas del CPH y se presentan en ellas***. Esta característica del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, denominada **restricción por el CPH propio**, se puede demostrar en situaciones experimentales en las que los linfocitos T de un individuo se mezclan con las CPA de otro.

  - La primera demostración de la restricción por el CPH procedió de los estudios de Rolf Zinkernagel y Peter Doherty, que examinaron el reconocimiento de células infectadas por virus por parte de los linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos frente al virus en ratones consanguíneos. Si se infecta un ratón con un virus, se desarrollan en el animal LTC CD8$^+$ específicos frente al virus. Estos LTC reconocen y lisan células infectadas por el virus únicamente si las células infectadas expresan alelos de las moléculas del CPH que se expresan en el animal en que se produjeron los LTC (figura 6-1). Utilizando cepas de ratones congénicos para el CPH, se comprobó que los LTC y las células diana infectadas deben derivar de ratones que comparten un alelo del CPH de la clase I. Así, el reconocimiento del antígeno por los LTC CD8$^+$ está restringido por los alelos propios del CPH de la clase I. Experimentos similares demos-

Tabla 6-1. Características del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T

Características de los antígenos que reconocen los linfocitos T	Explicación
La mayoría de los linfocitos T reconoce péptidos y no otras moléculas	Sólo los péptidos se unen a las moléculas del CPH
Los linfocitos T reconocen antígenos asociados a células y no solubles	Las moléculas del CPH son proteínas de membrana que presentan péptidos unidos de manera estable en las superficies celulares
Los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ reconocen de manera preferente antígenos que se obtienen a partir de los compartimientos extracelular y citosólico, respectivamente	Las vías de ensamblaje de las moléculas del CPH aseguran que las moléculas de la clase II presenten de manera preferente péptidos que derivan de proteínas extracelulares y se capten en vesículas de las CPA; las moléculas de la clase I presentan péptidos procedentes de proteínas citosólicas; CD4 y CD8 se unen a las regiones no polimorfas de las clases II y I, respectivamente

Abreviaturas: CPA, célula presentadora de antígenos; CPH, complejo principal de histocompatibilidad.

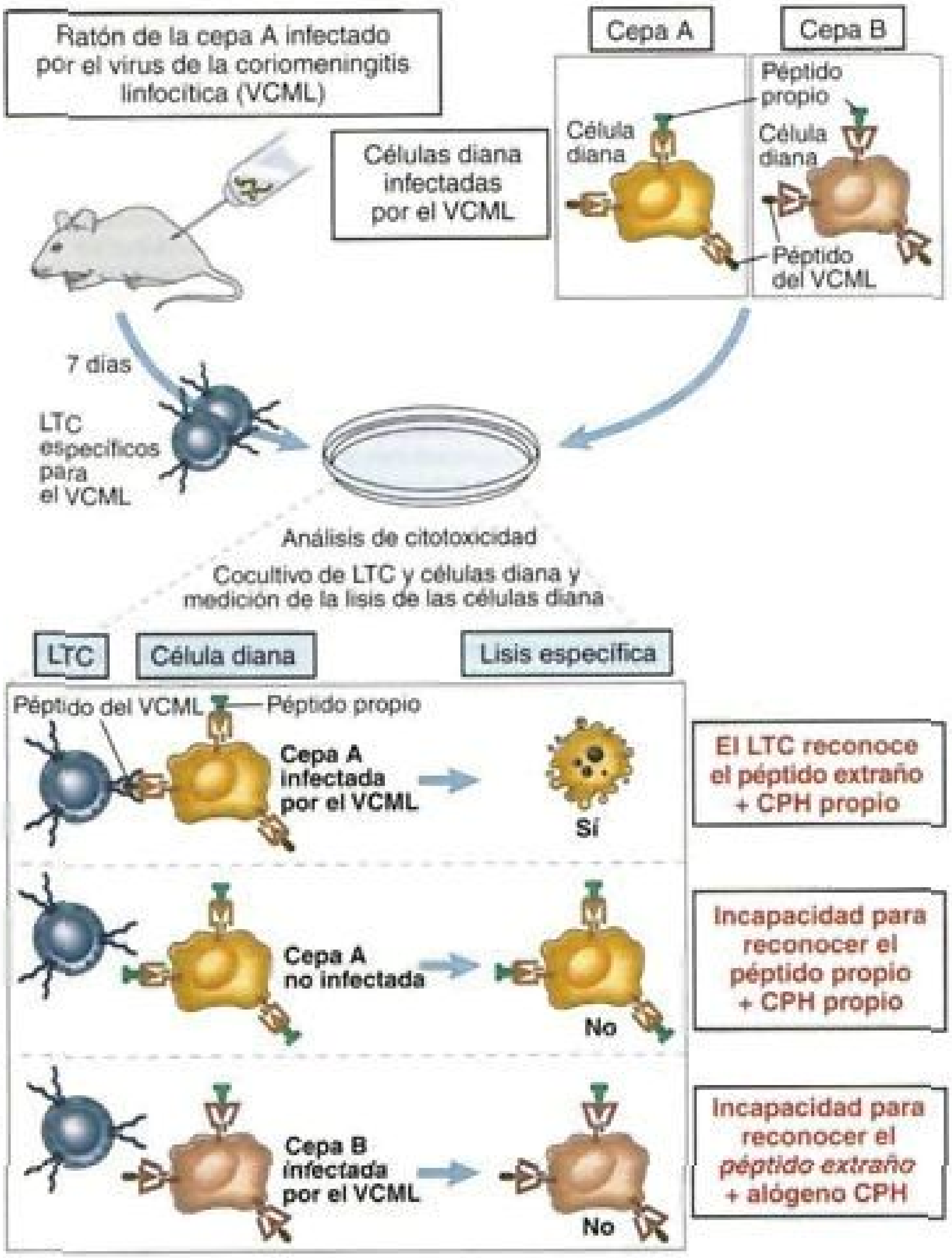

Ratón de la cepa A infectado por el virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML)
Células diana infectadas por el VCML
Cepa A
Cepa B
Célula diana
Péptido propio
Célula diana
Péptido del VCML
7 días
LTC específicos para el VCML
Análisis de citotoxicidad
Cocultivo de LTC y células diana y medición de la lisis de las células diana
LTC
Célula diana
Lisis específica
Péptido del VCML
Péptido propio
Cepa A infectada por el VCML
Sí
El LTC reconoce el péptido extraño + CPH propio
Cepa A no infectada
No
Incapacidad para reconocer el péptido propio + CPH propio
Cepa B infectada por el VCML
No
Incapacidad para reconocer el *péptido extraño* + alógeno CPH

FIGURA 6-1 Restricción por el CPH de los linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos frente al virus que se generan en ratones de la cepa A infectados por un virus sólo destruyen células diana singénicas (cepa A) infectadas con ese virus. Los LTC no eliminan dianas no infectadas de la cepa A (que expresan péptidos propios, pero no péptidos víricos) ni dianas infectadas de la cepa B (que expresan alelos del CPH diferentes a los de la cepa A). Utilizando cepas de ratones congénicos que difieren sólo en los *locus* del CPH de la clase I, se ha demostrado que el reconocimiento del antígeno por los LTC CD8$^+$ está restringido por el CPH de la clase I propio.

traron que las respuestas de linfocitos cooperadores CD4$^+$ frente a los antígenos están restringidas por el CPH propias de la clase II.

La restricción por el CPH propio de los linfocitos T es una consecuencia de los procesos de selección durante la maduración de los linfocitos T en el timo. Durante este proceso de maduración, las células que expresan receptores del antígeno específicos frente a los péptidos propios asociados al CPH son seleccionadas para sobrevivir y se permite morir a las células que no «ven» el CPH propio (véase capítulo 8). Este proceso asegura que los linfocitos T que llegan a la madurez sean los verdaderamente útiles porque podrán reconocer los antígenos que muestran las moléculas del CPH de ese individuo. El descubrimiento de la restricción por el CPH propio aportó las pruebas definitivas de que los linfocitos T no sólo ven antígenos proteínicos, sino también residuos polimorfos de moléculas del CPH, que son los aminoácidos que distinguen el CPH propio del ajeno. Así, las moléculas del CPH muestran péptidos para el reconocimiento por parte de los linfocitos T y también son componentes integrales de los ligandos que reconocen los linfocitos T. Aunque los linfocitos T están restringidos por el CPH propio, reconocen moléculas extrañas del CPH presentes en injertos tisulares y rechazan estos injertos. La base de esta reacción cruzada contra las moléculas extrañas del CPH se describirá en el capítulo 16.

- ***Los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ reconocen péptidos unidos a moléculas del CPH de la clase II, mientras que los LTC CD8$^+$ reconocen péptidos unidos a moléculas del CPH de la clase I.*** Dicho de otra manera, los linfocitos T CD4$^+$ están restringidos por el CPH de la clase II y los linfocitos T CD8$^+$ por el CPH de la clase I. El motivo de esta diferencia es que el CD4 se une directamente a las moléculas del CPH de la clase II y el CD8 a las moléculas de la clase I (véase capítulo 5). En el capítulo 7 volveremos a las funciones de CD4 y CD8 en la determinación de los patrones de restricción de los linfocitos T por el CPH.

- ***Los linfocitos CD4$^+$ restringidos por la clase II reconocen péptidos derivados principalmente de proteínas extracelulares que se internalizan en las vesículas de las CPA, mientras que los linfocitos T CD8$^+$ reconocen péptidos derivados de proteínas citosólicas, habitualmente de síntesis endógena.*** La razón es que las proteínas de las vesículas entran en la vía de la clase II de carga y presentación de péptidos, mientras que las proteínas citosólicas se incorporan a la vía de la clase I. Los mecanismos y el significado fisiológico de esta segregación son los principales temas de este capítulo.
- Además de la presentación de péptidos asociada al CPH, hay otro sistema de presentación del antígeno que se ha especializado en presentar antígenos lipídicos. La molécula no polimorfa parecida a la clase I CD1 se expresa en diversas CPA y epitelios y presenta antígenos lipídicos a las escasas poblaciones de linfocitos T no restringidos por el CPH. Estudios realizados con líneas clonales de linfocitos T derivadas de cultivos indican que diversas células pueden reconocer antígenos lipídicos presentados por CD1, entre los que figuran los linfocitos T CD4$^+$, CD8$^+$ y CD4$^-$CD8$^-$ que expresan el RLT $\alpha\beta$, así como los linfocitos $\gamma\delta$. Ha habido mucho interés en un pequeño conjunto de linfocitos T que expresan marcadores de linfocitos NK (citolíticos naturales). Estos se denominan linfocitos T NK y reconocen los lípidos asociados al CD1. Sin embargo, se desconoce si las respuestas a los antígenos lipídicos restringidas por el CD1 son componentes importantes de las defensas del huésped frente a los microbios. En este capítulo nos centramos en la presentación de antígenos peptídicos por las moléculas del CPH de las clases I y II a los linfocitos CD8$^+$ y CD4$^+$.

CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

Todas las funciones de los linfocitos T dependen de sus interacciones con otras células. Por esta razón, se han dedicado muchos esfuerzos a definir cómo los antígenos asociados a las células son presentados a los linfocitos T. En esta sección del capítulo describimos las CPA que participan en la activación de los linfocitos T, y las funciones de estas CPA en las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteínicos.

Descubrimiento de las células presentadoras de antígenos y su función en las respuestas inmunitarias

Las respuestas de los linfocitos T específicos de antígeno frente a antígenos proteínicos precisan la participación de células presentadoras de antígenos (CPA), que capturan y muestran los antígenos a los linfocitos T. Esta conclusión se basa en diferentes tipos de pruebas experimentales.

- Los linfocitos T que están presentes en la sangre, el bazo o los ganglios linfáticos de individuos inmunizados con un antígeno proteínico se pueden activar mediante la exposición a ese antígeno en cultivos tisulares. Si se retiran de los cultivos las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B contaminantes, los linfocitos T purificados no responden al antígeno y se puede restaurar la reactividad añadiendo de nuevo células dendríticas, macrófagos o linfocitos B (figura 6-2). Estos métodos experimentales se utilizan habitualmente para determinar qué células pueden actuar como CPA para la activación de los linfocitos T.
- Si los macrófagos u otras CPA captan *in vitro* un antígeno y se inyectan a ratones posteriormente, la cantidad de antígeno asociado a células que es necesario para inducir una respuesta es 1.000 veces menor que la cantidad del mismo antígeno que se precisa cuando se administra solo, sin células. En otras palabras, las proteínas asociadas a células son mucho más inmunógenas que las proteínas solubles en una base molar. La explicación de este hallazgo es que la forma inmunógena del antígeno es la forma asociada a la CPA, y sólo una pequeña parte del antígeno inyectado libre acaba asociada a las CPA *in vivo*. En este momento se está explotando este concepto para inmunizar a pacientes con cáncer contra sus propios tumores cultivando las CPA (específicamente, células dendríticas) de estos pacientes, incubando las CPA con antígenos humorales y volviendo a inyectarlas en los pacientes como vacunas basadas en células.

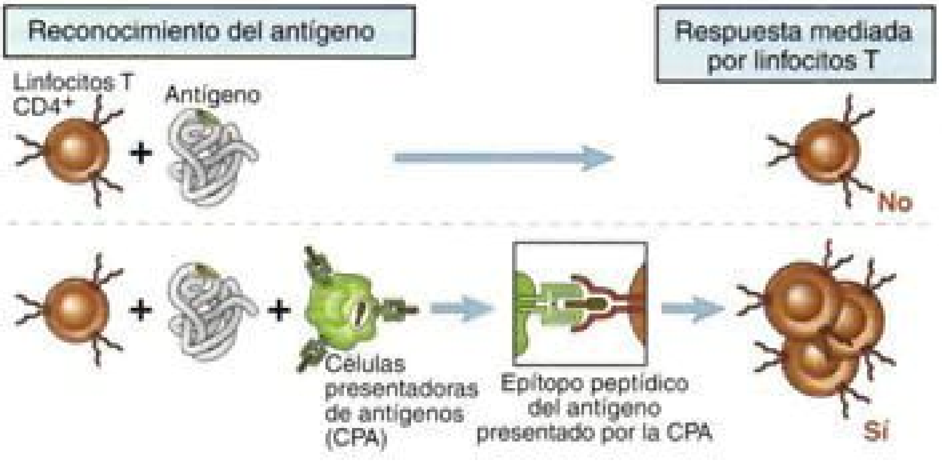

Reconocimiento del antígeno
Respuesta mediada por linfocitos T
Linfocitos T CD4+
Antígeno
No
Células presentadoras de antígenos (CPA)
Epítopo peptídico del antígeno presentado por la CPA
Sí

FIGURA 6-2 Las células presentadoras de antígenos son necesarias para la activación de los linfocitos T. Los linfocitos T CD4$^+$ purificados no responden a un antígeno proteínico por sí mismos, pero sí lo hacen en presencia de una célula presentadora de antígenos (CPA). La función de las CPA consiste en presentar un péptido derivado del antígeno al linfocito T. Las CPA también expresan coestimuladores que son importantes para la activación de los linfocitos T (no se muestran).

Las CPA tienen dos funciones importantes en la activación de los linfocitos T CD4⁺. En primer lugar, las CPA convierten los antígenos proteínicos en péptidos y muestran complejos péptido-CPH para que sean reconocidos por los linfocitos T. La conversión de proteínas originales en fragmentos peptídicos asociados al CPH que realizan las CPA se denomina **procesamiento del antígeno** y se comenta más adelante en este mismo capítulo. En segundo lugar, algunas CPA suministran a los linfocitos T estímulos que van más allá de los que se ponen en marcha mediante el reconocimiento de los complejos péptido-CPH por el receptor del antígeno de los linfocitos T. Estos estímulos, denominados **coestimuladores**, son necesarios para que se produzcan las respuestas completas de linfocitos T. La naturaleza y el mecanismo de acción de los coestimuladores se comentan con más profundidad en el capítulo 9.

La función de presentación del antígeno de las CPA se potencia por la exposición a productos microbianos. Las células dendríticas y los macrófagos expresan receptores de tipo *toll* que responden a los microbios aumentando la expresión de las moléculas del CPH y los coestimuladores, mejorando la eficiencia de la presentación del antígeno y activando a las CPA para que produzcan citocinas, que estimulan las respuestas de los linfocitos T. Además, las células dendríticas y los macrófagos que son activados por los microbios expresan receptores de quimiocinas que estimulan su migración a los puntos de infección, lo que amplifica aún más la presentación del antígeno y la activación de los linfocitos T. Para inducir una respuesta mediada por linfocitos T frente a un antígeno proteínico en una vacuna o de manera experimental, se debe administrar el antígeno con sustancias denominadas **coadyuvantes**. Los coadyuvantes son productos de los microbios, como micobacterias muertas (que se utilizan experimentalmente), o simulan que son microbios y estimula las respuestas de los linfocitos T por los mismos mecanismos de los productos microbianos. No es posible emplear la mayoría de estos coadyuvantes microbianos en los seres humanos debido a la inflamación patológica que provocan los productos microbianos. Algunos coadyuvantes que se utilizan en los seres humanos, como alumbre, son especialmente buenos en la estimulación de las respuestas de anticuerpos pero son estimuladores menos potentes de los linfocitos T. Se está intentando desarrollar coadyuvantes para uso clínico, principalmente para maximizar la inmunogenicidad de las vacunas. Los antígenos proteínicos administrados en forma acuosa, sin adyuvantes, no inducen respuestas de linfocitos T o inducen un estado de tolerancia (véase capítulo 11).

Diferentes tipos celulares actúan como CPA para activar a los linfocitos T efectores vírgenes y diferenciados previamente (figura 6-3 y tabla 6-2). Las células dendríticas son las CPA más eficaces para activar a los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ vírgenes y, por tanto, para *iniciar las respuestas de los linfocitos T.* Los macrófagos presentan antígenos a los linfocitos T CD4⁺ diferenciados (efectores) en la fase efectora de la inmunidad mediada por células y los linfocitos B presentan los antígenos a los linfocitos T cooperadores durante las respuestas inmunitarias humorales. Las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B expresan moléculas del CPH de la clase II y coestimuladores y, por tanto, son capaces de activar a los linfocitos T CD4⁺. Por este motivo se ha denominado a estos tres tipos celulares CPA profesionales; sin embargo, a veces este término se utiliza para referirse sólo a las células dendríticas, porque este es el único tipo celular cuya función principal es captar y presentar antígenos, y son las únicas CPA capaces de iniciar las respuestas de los linfocitos T.

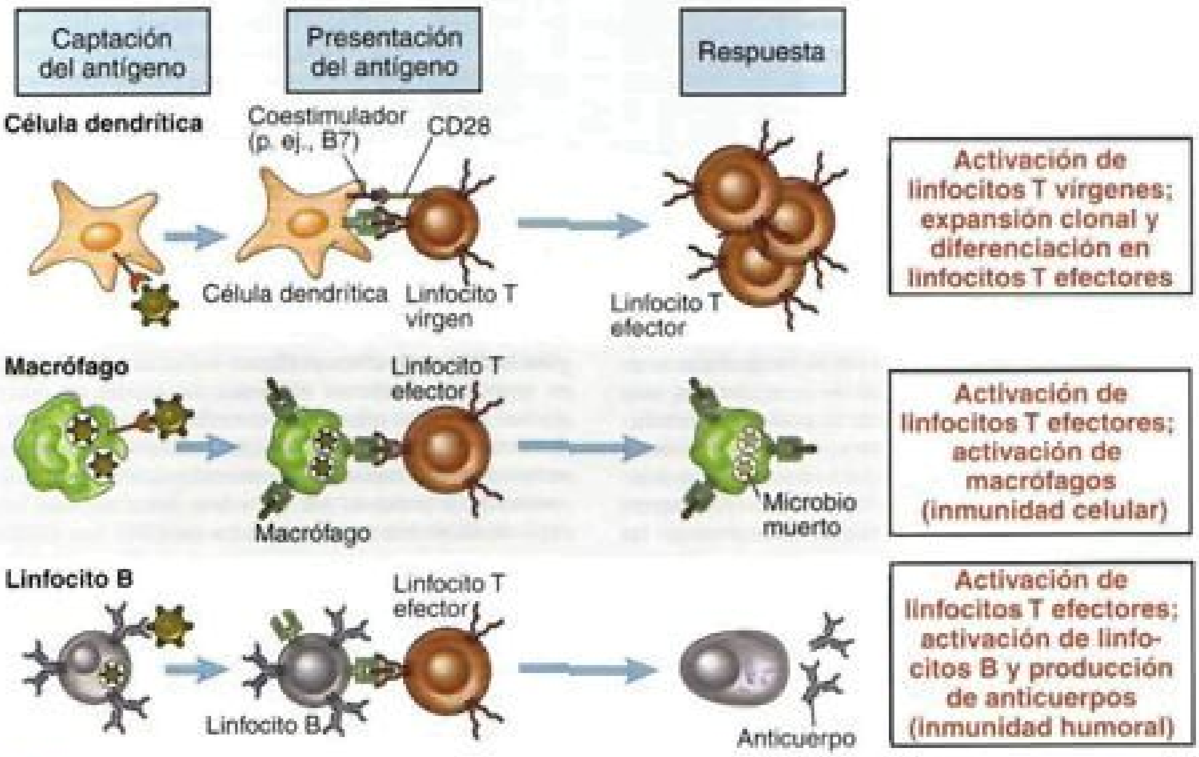

Captación del antígeno
Presentación del antígeno
Respuesta
Célula dendrítica
Coestimulador (p. ej., B7)
CD28
Célula dendrítica
Linfocito T virgen
Linfocito T efector
Activación de linfocitos T vírgenes; expansión clonal y diferenciación en linfocitos T efectores
Macrófago
Linfocito T efector
Macrófago
Microbio muerto
Activación de linfocitos T efectores; activación de macrófagos (inmunidad celular)
Linfocito B
Linfocito T efector
Linfocito B
Anticuerpo
Activación de linfocitos T efectores; activación de linfocitos B y producción de anticuerpos (inmunidad humoral)

FIGURA 6-3 Funciones de las diferentes células presentadoras de antígenos. Los tres tipos principales de células presentadoras de antígenos para los linfocitos CD4⁺ actúan presentando antígenos en diferentes etapas y en diferentes tipos de respuestas inmunitarias. Obsérvese que los linfocitos T efectores activan a los macrófagos y los linfocitos B mediante la síntesis de citocinas y la expresión de moléculas de superficie; esto se describirá en capítulos posteriores.

Tabla 6-2. Propiedades y funciones de las células presentadoras de antígenos

Tipo celular	Expresión de		Función principal
	CPH de la clase I	**Coestimuladores**	
Células dendríticas	Constitutiva; aumenta con la maduración; potenciada por IFN-γ	Constitutiva; aumenta con la maduración; inducible por IFN-γ e interacciones CD40-CD40L	Iniciación de las respuestas de linfocitos T a los antígenos proteínicos (activación)
Macrófagos	Baja o negativa; potenciada por IFN-γ	Inducible por LPS, IFN-γ e interacciones CD40-CD40L	Fase efectora de las respuestas inmunitarias mediadas por células
Linfocitos B	Constitutiva; potenciada por IL-4	Inducida por linfocitos T (interacciones CD40-CD40L), entrecruzamiento de receptores antígenos	Presentación del antígeno a linfocitos T cooperadores $CD4^+$ en respuestas inmunitarias humorales (interacciones linfocitos T-linfocitos B)
Células endoteliales vasculares	Inducible por IFN-γ; constitutiva en seres humanos	Constitutiva (inducible en ratones)	Puede promover la activación de linfocitos T específicos de antígenos en el lugar de exposición al antígeno
Diferentes células epiteliales y mesenquimatosas	Inducible por IFN-γ	Probablemente ninguna	No tienen una función fisiológica conocida

Abreviaturas: IFN-γ, interferón-γ; IL-4, interleucina-4; LPS, lipopolisacárido.

Presentación de antígenos a los linfocitos T vírgenes: función de las células dendríticas en el inicio de las respuestas de los linfocitos T

Las **células dendríticas** están presentes en los órganos linfáticos, en los epitelios de la piel y de los aparatos digestivo y respiratorio, así como en la mayor parte de los órganos parenquimatosos. Estas células se identifican morfológicamente por sus proyecciones membranarias o espiculadas (figura 6-4). Hay subconjuntos de células dendríticas que se pueden distinguir por la expresión de diversos marcadores de la superficie de membrana y pueden tener funciones diferentes en las respuestas inmunitarias (cuadro 6-1). Se piensa que todas las células dendríticas derivan de precursores de la médula ósea y la mayoría, denominadas células dendríticas mielocíticas, se relaciona en su linaje con los fagocitos monucleares. Los prototipos de células dendríticas epiteliales son las células de Langerhans de la epidermis. Debido a sus largas prolongaciones citoplásmicas, las células de Langerhans ocupan hasta el 25% del área superficial de la epidermis, aun cuando constituyen menos del 1% de la población celular. Normalmente, las células dendríticas epiteliales y tisulares están en un estado de reposo o «inmaduro». Estas células dendríticas captan antígenos proteínicos microbianos y transportan los antígenos hasta los ganglios linfáticos de drenaje. En respuesta a su encuentro con los componentes microbianos, las células dendríticas maduran mientras migran hacia los ganglios linfáticos y se hacen muy eficientes en la presentación de antígenos y la estimulación de los linfocitos T vírgenes. Las células dendríticas maduras residen en las zonas de linfocitos T de los ganglios linfáticos, y en esta localización presentan los antígenos a los linfocitos T. Estas células dendríticas de los ganglios linfáticos se denominan células dendríticas interdigitantes o, simplemente, células dendríticas.

Las respuestas de los linfocitos T $CD4^+$ se inician en los órganos linfáticos periféricos, a los que se transportan los antígenos proteínicos después de ser recogidos en su puerta de entrada (figura 6-5). Las vías habituales a través de las que los antígenos extraños, como los microbios, entran en un huésped son la piel y los epitelios de los aparatos digestivo y respiratorio. Además, se pueden producir antígenos microbianos en cualquier tejido infectado. La piel, los epitelios de las mucosas y los órganos parenquimatosos contienen numerosos capilares linfáticos que drenan la linfa desde estos puntos hacia los ganglios linfáticos regionales. La linfa que drena desde la piel, las mucosas y otros lugares contiene una muestra de todos los antígenos solubles y particulados que están presentes en estos tejidos. Los ganglios linfáticos que están interpuestos a lo largo de los vasos linfáticos actúan como filtros que obtienen muestras de linfa en numerosos puntos antes de que alcance la sangre (véase figura 3-8, capítulo 3). Los antígenos que alcanzan el torrente circulatorio pueden experimentar un proceso similar en el bazo.

Las células dendríticas que residen en los epitelios y los tejidos captan antígenos proteínicos y los transportan a los ganglios linfáticos de drenaje (figura 6-6). Las células dendríticas en reposo (inmaduras) expresan receptores de membrana que se unen a los microbios, como los receptores para manosa (véase capítulo 2). Las células dendríticas emplean estos receptores para captar antígenos microbianos, endocitarlos y comenzar a procesar las proteínas para obtener péptidos capaces de unirse a las moléculas del CPH. Las células dendríticas también expresan receptores de tipo *toll* que reconocen moléculas microbianas y activan a los linfocitos para que secreten citocinas e inicien su proceso de maduración. Las células dendríticas que son activadas por los microbios y por las citocinas producidas al nivel local, como el factor de necrosis tumoral, pierden su adhesión a los epitelios y comienzan a expresar un receptor de quimiocinas denominado CCR7, que es específico de las quimiocinas que se producen en las zonas T de los ganglios linfáticos. Las quimiocinas atraen a las células dendríticas, que llevan los antígenos microbianos hacia las zonas T de los ganglios linfáticos regionales. (Recuérdese que

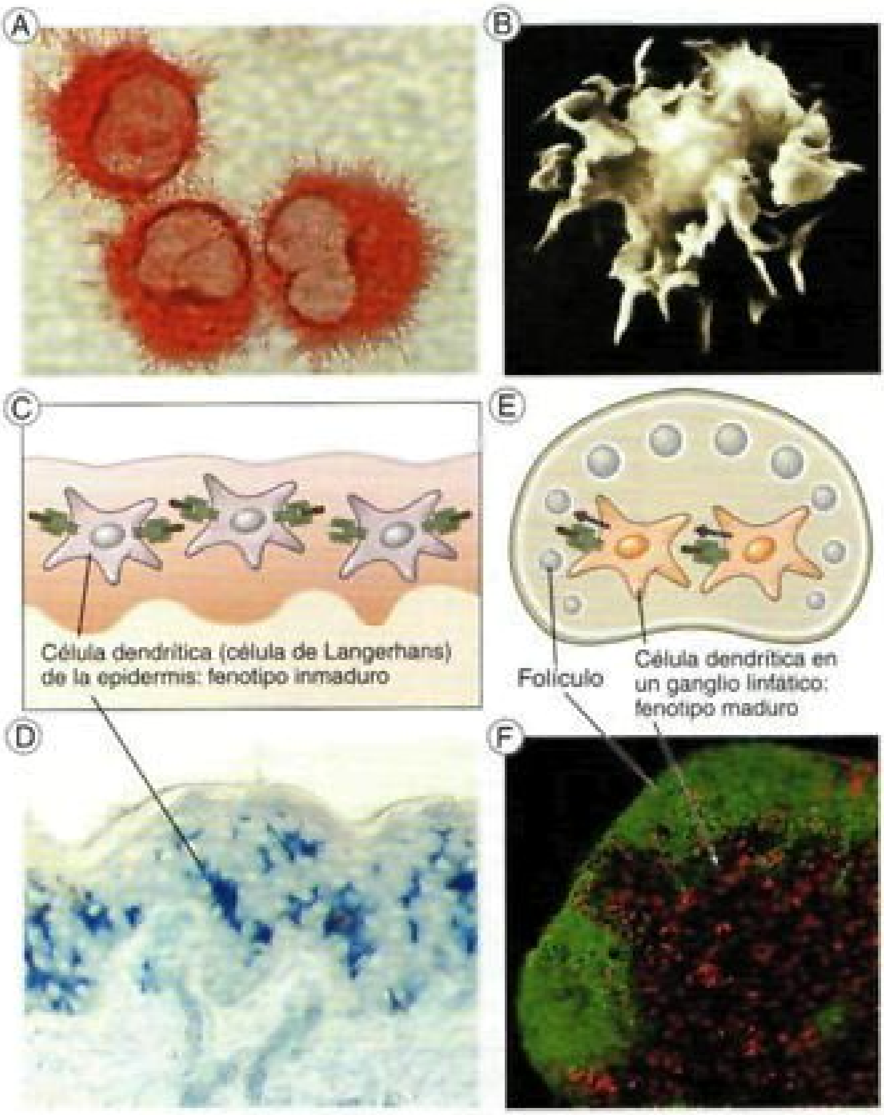

A
B
C
E
Célula dendrítica (célula de Langerhans) de la epidermis: fenotipo inmaduro
Folículo
Célula dendrítica en un ganglio linfático: fenotipo maduro
D
F

FIGURA 6-4 Células dendríticas. A. Microfotografía óptica de células dendríticas cultivadas derivadas de precursores de la médula ósea. (Cortesía del Dr. Y-J. Liu, M.D., Anderson Cancer Center, Houston, TX.) **B.** Microfotografía electrónica de barrido de una célula dendrítica, que muestra las extensas prolongaciones de la membrana. (Cortesía del Dr. Y-J. Liu, M.D., Anderson Cancer Center, Houston, TX.) **C, D.** Células dendríticas de la piel, ilustradas de manera esquemática **(C)** y en un corte de piel teñido con un anticuerpo específico frente a las células de Langerhans (que aparecen en color azul en esta tinción inmunoenzimática) **(D)**. (La microfotografía de la piel es cortesía del Dr. Y-J. Liu, M.D., Anderson Cancer Center, Houston, TX.) **E, F.** Células dendríticas de un ganglio linfático, ilustradas de manera esquemática **(E)** y en un corte de ganglio linfático de ratón teñido con anticuerpos marcados con fluorescencia frente a linfocitos B de los folículos (verde) y células dendríticas de la zona de linfocitos T (rojo) **(F)**. (La microfotografía es cortesía de los doctores Kathryn Pape and Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis.)

en el capítulo 3 hemos mencionado que los linfocitos T vírgenes también expresan CCR7, motivo por el que estas células migran hacia las mismas regiones de los ganglios linfáticos en las que se concentran las células dendríticas portadoras de antígenos). La maduración también convierte a las células dendríticas de células cuya función es captar antígenos en células que son capaces de presentar antígenos a los linfocitos T vírgenes y de activar a los linfocitos. Las células dendríticas maduras expresan concentraciones elevadas de moléculas del CPH de la clase II que se unen a los péptidos, así como coestimuladores necesarios para la activación de los linfocitos T. Este proceso de maduración se puede reproducir *in vitro* mediante el cultivo de células dendríticas inmaduras derivadas de la médula ósea con citocinas (como el factor de necrosis tumoral y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) y productos microbianos (como endotoxina). Así, cuando estas células se hacen residentes en los ganglios linfáticos ya se han convertido en potentes CPA. Los linfocitos T vírgenes que recirculan a través de los ganglios linfáticos contactan con estas CPA. Los linfocitos T específicos frente a los complejos péptido-CPH que se les presentan se activan y se inicia una respuesta inmunitaria.

Varias propiedades de las células dendríticas hacen que sean las CPA más eficaces para desencadenar las respuestas primarias de los linfocitos T. Primero, las células dendríticas están localizadas estratégicamente en los puntos comunes de entrada de microbios y antígenos extraños y en órganos que pueden ser colonizados por microbios. Segundo, las células dendríticas expresan receptores que las capacitan para capturar microbios. Tercero, estas células migran de manera preferente a las zonas T de los ganglios linfáticos, a través de las cuales circulan los linfocitos T vírgenes en busca de antígenos extraños. Cuarto, las células dendríticas maduras expresan coestimuladores, que son necesarios para activar los linfocitos T vírgenes.

También se pueden transportar los antígenos a los ganglios linfáticos en forma soluble. Cuando la linfa entra en un ganglio linfático a través de un vaso linfático aferente, se filtra a través del ganglio. Aquí, los antígenos solubles transportados por la linfa pueden ser extraídos del líquido por las CPA, como las células dendríticas y los macrófagos. Los linfocitos B del ganglio también pueden reconocer e interiorizar antígenos solubles. Las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B que han captado antígenos proteínicos pueden

Cuadro 6-1 ■ EN PROFUNDIDAD: SUBCONJUNTOS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Se han descrito subpoblaciones de células dendríticas (CD) en seres humanos y en ratones basándose en diferentes características fenotípicas y patrones de respuesta funcional. El interés de la definición de estos subconjuntos radica en que pueden tener diversas funciones en la inmunidad innata y en la regulación de las respuestas de los linfocitos T a los antígenos extraños y propios. La mayoría de los estudios en ratones se basa en el aislamiento de CD de órganos linfáticos, mientras que la mayoría de los estudios sobre las CD humanas se basa en el cultivo de estas células a partir de los precursores de la sangre. Por tanto, con frecuencia es difícil establecer paralelos claros entre las especies. El problema de definir los subconjuntos se complica por la plasticidad de los genotipos y las funciones de las CD (es decir, la observación de que las características de la misma población de CD pueden cambiar en diferentes localizaciones anatómicas o en respuesta a diferentes estímulos externos).

A pesar de estas dificultades, generalmente se acepta que hay dos subconjuntos principales de CD, denominadas CD mielocíticas y CD plasmocíticas. Las CD mielocíticas son las CD «clásicas» o «tradicionales» que se identificaron por primera vez por su capacidad de estimular respuestas intensas de los linfocitos T. Se pueden cultivar a partir de la médula ósea o de las células de la sangre, incluyendo los monocitos sanguíneos, y son el subconjunto más numeroso de CD de los órganos linfáticos. Se piensa que las CD mielocíticas entran en la circulación procedentes de la médula ósea, y son capaces de una migración constitutiva lenta hacia los tejidos que mantienen la población tisular residente de CD. Después de su activación por el contacto con los microbios o con citocinas, estas CD tisulares maduran y migran hacia los ganglios linfáticos de drenaje, donde inician las respuestas de los linfocitos T. Las CD convencionales derivadas de los tejidos también se clasifican a veces en el tipo de células de Langerhans, que representan las CD de los epitelios y de los ganglios linfáticos que drenan la piel, y el tipo intersticial/dérmico, que representa las células de la mayoría de los demás tejidos. Aunque estas subpoblaciones de CD mielocíticas se pueden distinguir por la expresión de diversos marcadores de superficie, puede ocurrir que no sean linajes distintos, sino distintas fases de activación de un único linaje cuyo fenotipo cambia en respuesta a diferentes señales del entorno local. Las CD plasmocíticas tienen un aspecto similar a las células plasmáticas, y adquieren el aspecto dendrítico sólo después de su activación. Se encuentran en la sangre en forma de precursores, y en números pequeños en los órganos linfáticos. Se ha descrito en ratones (pero no en seres humanos) un subconjunto de CD mielocíticas que expresa el marcador de los linfocitos T CD8, y se las denomina «CD linfocíticas» debido a la hipótesis de que proceden de progenitores linfáticos comunes. Sin embargo, actualmente se sabe que las CD $CD8^+$ se desarrollan a partir de precursores mielocíticos, y el término *CD linfocítica* no se utiliza en general.

Los principales subtipos de CD tienen diversas características distintivas que se resumen en la tabla. Sin embargo, se debe señalar que la heterogeneidad de las CD puede ser mucho mayor de lo que se describe en la tabla. También se ha aceptado de forma generalizada que la función de las CD epiteliales, como las células de Langerhans, es captar los antígenos de microbios que intentan entrar a través de los epitelios y transportar estos antígenos hasta los órganos linfáticos. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la respuesta de los linfocitos T frente a los antígenos administrados a través de la piel se puede desencadenar incluso sin células de Langerhans, lo que indica que las CD dérmicas pueden tener la misma función y compensar la falta de células de Langerhans.

Las CD también se han dividido en poblaciones inmadura y madura. En el texto se ha mencionado que se considera que las

Característica	CD mielocíticas negativas para CD8	CD plasmocíticas	CD mielocíticas positivas para CD8
Marcadores de superficie	CD11c-alto, CD11b-alto,	CD11c-bajo, CD11b-negativo, B220-alto	$CD8\alpha^+$, CD11c-bajo/alto, CD11b-negativo
Factores de crecimiento para la derivación *in vitro*	GM-CSF, ligando de Flt3	Ligando de Flt3	¿Ligando de Flt3?
Expresión de receptores de tipo *toll* (RTT)	RTT-4, 5, 8 altas	RTT-7, 9 alta	RTT-3 alta
Principales citocinas que producen	TNF, IL-6	Interferones del tipo I	IL-12
Capacidad de presentación cruzada	+/-	+/-	++
Posibles funciones principales	Inducción de respuestas de los linfocitos T frente a la mayoría de los antígenos	Inmunidad innata e inducción de respuestas de los linfocitos T frente a los virus	Activación de los linfocitos T $CD8^+$ mediante imprimación cruzada

CD localizadas en los epitelios son inmaduras, y su función principal es captar los antígenos, mientras que las CD que han establecido contacto con los microbios maduran y actúan presentando los antígenos a los linfocitos T y activando a los linfocitos T, particularmente en los órganos linfáticos. Merece la pena señalar que muchas CD presentes en los órganos linfáticos y en tejidos linfáticos parecen estar en un estado funcional inmaduro, es decir, son capaces de captar antígenos, pero incapaces de iniciar la inmunidad mediada por linfocitos T. Estas CD pueden ser importantes para presentar autoantígenos a linfocitos T autorreactivos, y de esta forma mantener la autotolerancia. Como el fenotipo inmaduro de las CD puede ser transitorio, y las células maduran rápidamente después de su aislamiento, ha sido difícil utilizar CD purificadas para definir las características fundamentales que caracterizan el estado inmaduro o que se correlacionan con la capacidad de las CD de inducir tolerancia. En cambio, se han elaborado métodos para estudiar la función de las CD *in situ*, aplicando selectivamente antígenos a las células en estado de equilibrio o después de la administración de un estímulo para la maduración (véase capítulo 11).

entonces procesarlos y presentar sus antígenos a los linfocitos T vírgenes y efectores que se han generado mediante una estimulación antigénica previa. Así, las poblaciones de CPA de los ganglios linfáticos acumulan y concentran los antígenos y los presentan de una manera que puede ser reconocida por los linfocitos T CD4⁺ específicos frente a esos antígenos.

La recogida y concentración de antígenos extraños en los ganglios linfáticos se complementa con otras dos adaptaciones anatómicas con funciones similares. En primer lugar, las superficies mucosas de los aparatos digestivo y respiratorio, además de ser drenadas por capilares linfáticos, contienen acumulaciones especializadas de tejido linfático secundario que pueden recoger directamente el contenido luminal de estos órganos en busca de material antigénico. Los órganos linfáticos mucosos que se han caracterizado mejor son las placas de Peyer del íleon y las amígdalas faríngeas. En segundo lugar, el torrente circulatorio es controlado por las CPA del bazo en busca de antígenos que llegan a la circulación. Estos antígenos pueden alcanzar la sangre directamente desde los tejidos o a través de la linfa que procede del conducto torácico.

Las células dendríticas pueden ingerir células infectadas y células tumorales y presentar los antígenos de estas células a los linfocitos T CD8⁺. Las células dendríticas son las mejores CPA para inducir las respuestas primarias de los linfocitos T CD8⁺, pero esto plantea un problema especial, porque los antígenos que reconocen estos linfocitos pueden producirse en cualquier tipo celular, como una célula infectada por un virus o una célula tumoral. Las células dendríticas tienen la capacidad especial de ingerir células infectadas por virus o células tumorales y presentar los antígenos de estas células sobre moléculas del CPH de la clase I. Esta vía de presentación del antígeno es contraria a la regla habitual de que los antígenos ingeridos en el interior de vesículas se presentan sobre moléculas de la CPH de la clase II, mientras que los péptidos asociados al CPH de la clase I proceden de proteínas citosólicas (se analiza más adelante). Este proceso se denomina **presentación cruzada**, o imprimación cruzada, para indicar que un tipo celular (las células dendríticas) puede presentar antígenos de otra célula (la célula infectada por el virus o la célula tumoral) e imprimar, o activar, a linfocitos T específicos frente a estos antígenos. En el capítulo 9 se analizará la participación de la presentación cruzada en la inducción de las respuestas de los LTC.

Los linfocitos B reconocen antígenos solubles, así como los antígenos presentados por las células dendríticas. Un tipo celular especializado, denominado células dendríticas foliculares, que son bastante diferentes a las células dendríticas que ya se han mencionado, presenta los antígenos a linfocitos B activados previamente en los centros germinales (véase capítulo 10).

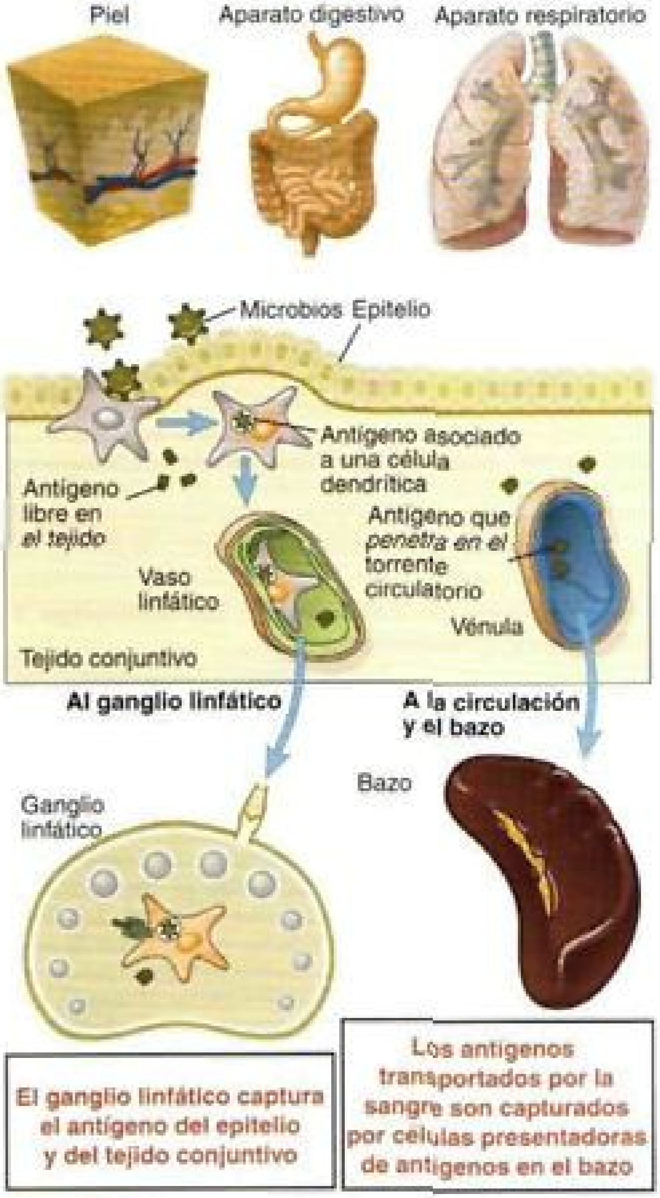
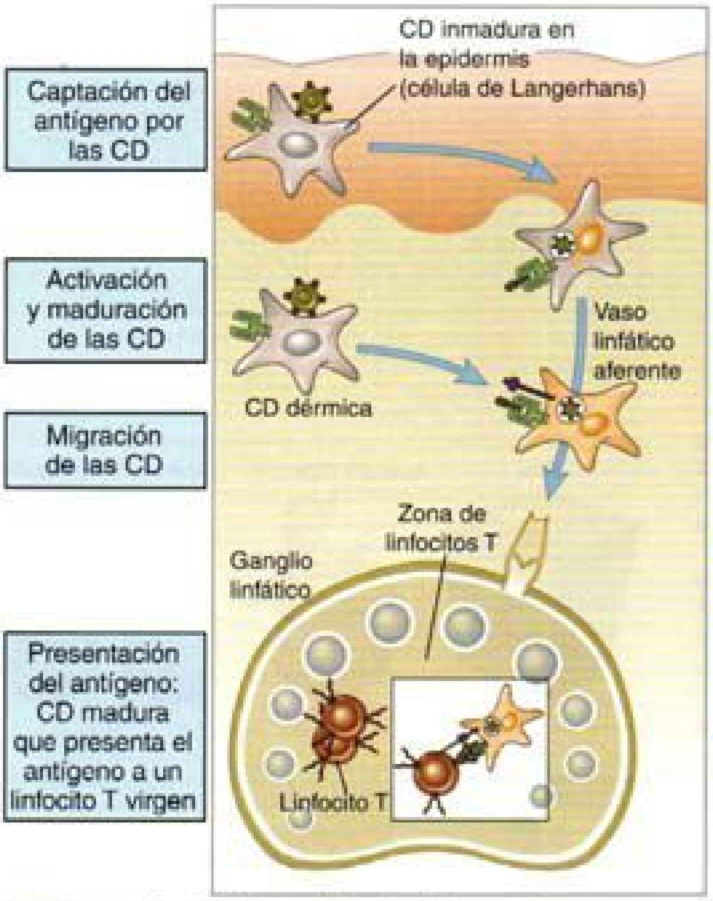

Piel
Aparato digestivo
Aparato respiratorio
Microbios
Epitelio
Antígeno asociado a una célula dendrítica
Antígeno libre en el tejido
Antígeno que penetra en el torrente circulatorio
Vaso linfático
Vénula
Tejido conjuntivo
Al ganglio linfático
A la circulación y el bazo
Ganglio linfático
Bazo
El ganglio linfático captura el antígeno del epitelio y del tejido conjuntivo
Los antígenos transportados por la sangre son capturados por células presentadoras de antígenos en el bazo

FIGURA 6-5 Vías de entrada de los antígenos. Los antígenos microbianos entran habitualmente a través de la piel y los aparatos digestivo y respiratorio, donde son capturados por las células dendríticas y transportados a los ganglios linfáticos regionales. Los antígenos que penetran en el torrente circulatorio son capturados por las células presentadoras de antígenos en el bazo.


CD inmadura en la epidermis (célula de Langerhans)
Captación del antígeno por las CD
Activación y maduración de las CD
Vaso linfático aferente
CD dérmica
Migración de las CD
Zona de linfocitos T
Ganglio linfático
Presentación del antígeno: CD madura que presenta el antígeno a un linfocito T virgen
Linfocito T

	Célula dendrítica inmadura	Célula dendrítica madura
Función principal	Captación del antígeno	Presentación del antígeno a los linfocitos T
Expresión de receptores de FC y receptores de manosa	++	−
Expresión de moléculas involucradas en la activación de los linfocitos T: B7, ICAM-1, IL-12	− o baja	++
Moléculas del CPH de la clase II		
Semivida	~10 h	>100 h
Nº de moléculas de superficie	~10^6	~7 x 10^6

FIGURA 6-6 Función de las células dendríticas en la captura y presentación de antígenos. Las células dendríticas (CD) inmaduras de la piel (células de Langerhans) captan antígenos que entran a través de la epidermis y los transportan a los ganglios linfáticos regionales. Durante esta migración, las células dendríticas maduran y se convierten en células presentadoras de antígenos eficientes. La tabla resume algunos de los cambios que tienen lugar durante la maduración de las células dendríticas y que son importantes en la función de estas células.

Presentación de antígenos a los linfocitos T efectores diferenciados

En las respuestas inmunitarias mediadas por células, los macrófagos presentan los antígenos de los microbios fagocitados a los linfocitos T efectores, que activan a los macrófagos para que maten a los microbios. Este proceso es la reacción central de la inmunidad mediada por células y de la hipersensibilidad de tipo retardado (véase capítulo 13). Los monocitos circulantes son capaces de migrar a cualquier localización de infección e inflamación, donde se diferencian en macrófagos y fagocitan y destruyen los microbios. Los linfocitos T CD4⁺ potencian las actividades microbicidas de estos macrófagos. La mayor parte de los macrófagos expresa concentraciones bajas de moléculas del CPH de la clase II y de coestimuladores, y las concentraciones mayores son inducidas por la citocina interferón γ (IFN-γ). Este es un mecanismo por el cual el IFN-γ potencia la presentación de antígenos y la activación de los linfocitos T (véase capítulo 5, figura 5-10).

En las respuestas inmunitarias humorales, los linfocitos B interiorizan antígenos proteínicos solubles y presentan los péptidos procesados procedentes de estas proteínas a los linfocitos T cooperadores. La función presentadora de antígenos de los linfocitos B es esencial para la producción de anticuerpos dependiente de los linfocitos T cooperadores, un proceso que se produce principalmente en los órganos linfáticos (véase capítulo 10).

Todas las células nucleadas pueden presentar péptidos asociados al CPH de la clase I, derivados de antígenos proteínicos citosólicos, a los linfocitos T CD8⁺, porque todas las células nucleadas expresan moléculas del CPH de la clase I. La mayoría de los antígenos extraños proteínicos que están presentes en el citosol es de síntesis endógena, como las proteínas víricas en células infectadas por virus y las proteínas mutantes en células tumorales. Todas las células nucleadas son sensibles a las infecciones víricas y mutaciones que producen cáncer. Por tanto, es importante que el sistema inmunitario pueda reconocer los antígenos citosólicos que aloja cualquier célula. Los linfocitos T CD8⁺ diferenciados, que funcionan como LTC, pueden reconocer péptidos asociados a la clase I y destruir cualquier célula que expresa antígenos. La expresión ubicua de las moléculas de la clase I permite que los LTC restringidos por la clase I reconozcan y eliminen cualquier tipo de célula infectada por virus o tumoral. Los antígenos particulados fagocitados también pueden ser reconocidos por los LTC CD8⁺ porque algunas proteínas se pueden transportar desde las vesículas fagocíticas hacia el citosol.

Las células endoteliales vasculares de los seres humanos expresan moléculas del CPH de la clase II y pueden presentar antígenos a los linfocitos T sanguíneos que se han adherido a la pared vascular. Esto puede contribuir al reclutamiento y activación de los linfocitos T en reacciones inmunitarias de tipo celular (véase capítulo 13). Las células endoteliales de los injertos también son dianas de los linfocitos T que reaccionan contra antígenos del injerto (véase capítulo 16). Varias células epiteliales y mesenquimatosas pueden expresar moléculas del CPH de la clase II en respuesta al IFN-γ. No está claro el significado fisiológico de la presentación del antígeno que realizan estas poblaciones celulares. Puesto que, en general, no expresan coestimuladores, es improbable que desempeñen una función importante en la mayoría de las respuestas mediadas por los linfocitos T. Las células epiteliales tímicas expresan de manera constitutiva moléculas del CPH de la clase II y tienen una función especializada en la presentación de complejos péptido-CPH a los linfocitos T que están madurando en el timo como parte de los procesos de selección que conforman el repertorio de especificidades de los linfocitos T (véase capítulo 8).

BIOLOGÍA CELULAR DEL PROCESAMIENTO DEL ANTÍGENO

Las vías de procesamiento del antígeno convierten a los antígenos proteínicos derivados del espacio extracelular o el citosol en péptidos y cargan estos péptidos en las moléculas del CPH para presentarlas a los linfocitos T (figura 5-7). Nuestra comprensión de la biología celular del procesamiento del antígeno ha aumentado en gran medida desde los años ochenta con el descubrimiento y la caracterización de las moléculas y organelas que generan péptidos a partir de proteínas intactas y que favorecen el ensamblaje y la carga de los péptidos sobre las moléculas del CPH. Tanto las vías del CPH de procesamiento y presentación de antígenos de la clase I como de la clase II utilizan organelas subcelulares y enzimas con funciones de degradación proteica generalizada y reciclaje que no se emplean exclusivamente para presentar antígenos al sistema inmunitario. En otras palabras, ambas vías del CPH de la clase I y II de presentación del antígeno han evolucionado como adaptaciones de funciones celulares básicas. Las vías celulares de procesamiento, del antígeno están diseñadas para generar péptidos que tienen las características estructurales necesarias para asociarse a moléculas del CPH, así como para colocar estos péptidos en la misma localización celular que las moléculas adecuadas del CPH que cuentan con hendiduras de unión a péptidos disponibles. La unión del péptido a las moléculas del CPH ocurre antes de la expresión en la superficie celular y es un componente integral de la biosíntesis y el ensamblaje de las moléculas del CPH. De hecho, la asociación del péptido es necesaria para el ensamblaje estable y la expresión en la superficie de las moléculas del CPH de la clases tanto I como II.

Los antígenos proteínicos presentes en los compartimientos vesiculares ácidos de las CPA generan péptidos asociados a la clase II, mientras que los que se encuentran en el citosol originan péptidos asociados a la clase I. Los diferentes destinos de los antígenos vesiculares y citosólicos se deben a las distintas vías de biosíntesis y ensamblaje de las moléculas del CPH de las clases I y II (tabla 6-3; véase figura 6-7).

- Esta diferencia fundamental entre los antígenos vesiculares y citosólicos se demostró experimentalmente analizando la presentación del mismo antígeno introducido en las CPA de diferentes maneras (figura 6-8). Si se añade una proteína globular en forma soluble a las CPA y se endocita en las vesículas de las CPA, posteriormente se presenta como péptidos asociados a la clase II y es reconocida por linfocitos T CD4⁺ específicos frente al antígeno. Por otro lado, el mismo antígeno proteínico producido en el citoplasma de las CPA como producto de un gen transfectado (modificado para que no pueda entrar en la vía secretora), o introducido directamente en el citoplasma de las CPA mediante *shock* osmótico, se presenta en forma de péptidos asociados a la clase I, que son reconocidos por los linfocitos T CD8⁺.

Las principales características comparativas de las vías del CPH de las clases I y II de la presentación del antígeno se resumen en la tabla 6-3. En las siguientes secciones describimos cada una de estas vías con mayor detalle.

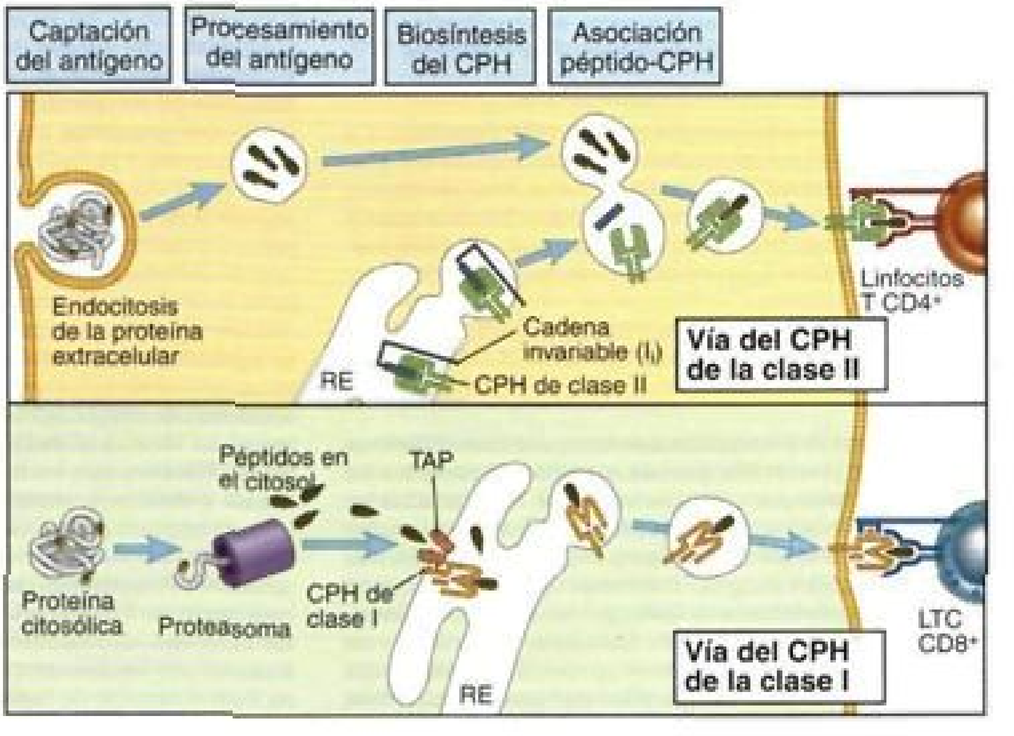
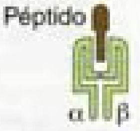
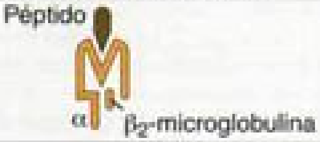


FIGURA 6-7 Vías de procesamiento y presentación de antígenos. En la vía del CPH de la clase II (recuadro superior), los antígenos proteínicos extracelulares se endocitan en vesículas en las que se procesan los antígenos y los péptidos se unen a las moléculas del CPH de la clase II. En la vía del CPH de la clase I (recuadro inferior), los antígenos de las proteínas citosólicas son procesados mediante proteasomas y los péptidos se transportan hacia el retículo endoplásmico (RE), donde se unen a moléculas del CPH de la clase I. Los detalles de estas vías de procesamiento se muestran en las figuras 5-10 y 5-14. TAP, transportador asociado al procesamiento del antígeno.

Tabla 6-3. Características comparativas de las vías del CPH de las clases I y II de procesamiento y presentación de los antígenos

Característica	Vía del CPH de la clase II	Vía del CPH de la clase I
Composición del complejo péptido-CPH estable	Cadenas α y β polimorfas, péptido 	Cadena α polimorfa, β_2-microglobulina, péptido 
Tipos de CPA	Células dendríticas, fagocitos mononucleares, linfocitos B; células endoteliales, epitelio tímico	Todas las células nucleadas
Linfocitos T sensibles	Linfocitos T CD4⁺	Linfocitos T CD8⁺
Origen de los antígenos proteínicos	Proteínas endosómicas/lisosómicas (principalmente interiorizadas a partir del ambiente extracelular)	Proteínas citosólicas (principalmente sintetizadas en la célula; pueden entrar en el citosol desde los fagosomas)
Enzimas responsables de la generación del péptido	Proteasas endosómicas y lisosómicas (p. ej., catepsinas)	Proteasoma citosólico
Lugar de carga del péptido en el CPH	Compartimiento vesicular especializado	Retículo endoplásmico
Moléculas involucradas en el transporte de péptidos y la carga de las moléculas del CPH	Calnexina en el RE; cadena invariable en el RE, aparato de Golgi y MIIC/CIIV; DM	Calnexina, reticulina, TAP en el RE

Abreviaturas: CIIV, vesícula de clase II; CPA, célula presentadora de antígenos; CPH, complejo principal de histocompatibilidad; MIIC, compartimiento del CPH de clase II; RE, retículo endoplásmico; TAP, transportador asociado al procesamiento del antígeno.

Procesamiento de antígenos endocitados para la presentación asociada al CPH de la clase II

La generación de péptidos asociados al CPH de la clase II a partir de antígenos endocitados supone la degradación proteolítica de proteínas interiorizadas en vesículas endocíticas y la unión de los péptidos a las moléculas del CPH de la clase II en estas vesículas. Esta secuencia de acontecimientos se ilustra en la figura 6-9 y aquí se describen los pasos individuales.

1. CAPTACIÓN DE LAS PROTEÍNAS EXTRACELULARES EN LOS COMPARTIMIENTOS VESICULARES DE LAS CPA

La mayoría de los péptidos asociados a la clase II derivan de antígenos proteínicos que son captados e interiorizados en los endosomas por CPA especializadas. Los pasos iniciales en la presentación de un antígeno proteínico extracelular consisten en la unión del antígeno original a una CPA y la interiorización del antígeno. Diferentes CPA pueden unirse a los antígenos proteínicos de distintas maneras y con diferentes eficiencias y especificidades. Las células dendríticas y los macrófagos expresan distintos receptores de superficie que reconocen estructuras compartidas por muchos microbios (véase capítulo 2). Así, estas CPA se unen a los microbios y los interiorizan con eficacia. Los macrófagos también expresan receptores para la porción Fc de los anticuerpos y para la proteína C3b del complemento; estos receptores se unen a antígenos que presentan unidos anticuerpos o proteínas del complemento y potencian su interiorización. Otro ejemplo de receptor específico de las CPA es la inmunoglobulina de superficie de los linfocitos B, la cual, debido a su afinidad alta por los antígenos, puede mediar con eficacia la interiorización de proteínas que están presentes en el líquido extracelular en concentraciones muy bajas (véase capítulo 10).

Después de su interiorización, los antígenos proteínicos se localizan en vesículas intracelulares unidas a la membrana que se denominan **endosomas.** Los endosomas son vesículas con un pH ácido que contienen enzimas proteolíticas. La vía endosómica del tráfico proteínico intracelular se comunica con los lisosomas, que son vesículas más densas rodeadas de membrana y que contienen enzimas. Un subconjunto de endosomas ricos en CPH de la clase II tiene una función especial en el procesamiento y la presentación de antígenos en la vía de la clase II: se describe a continuación. Los microbios particulados se interioraizan en vesículas denominadas **fagosomas,** que se pueden fusionar con los lisosomas, lo que da lugar a vesículas que reciben el nombre de fagolisosomas o lisosomas secunda-

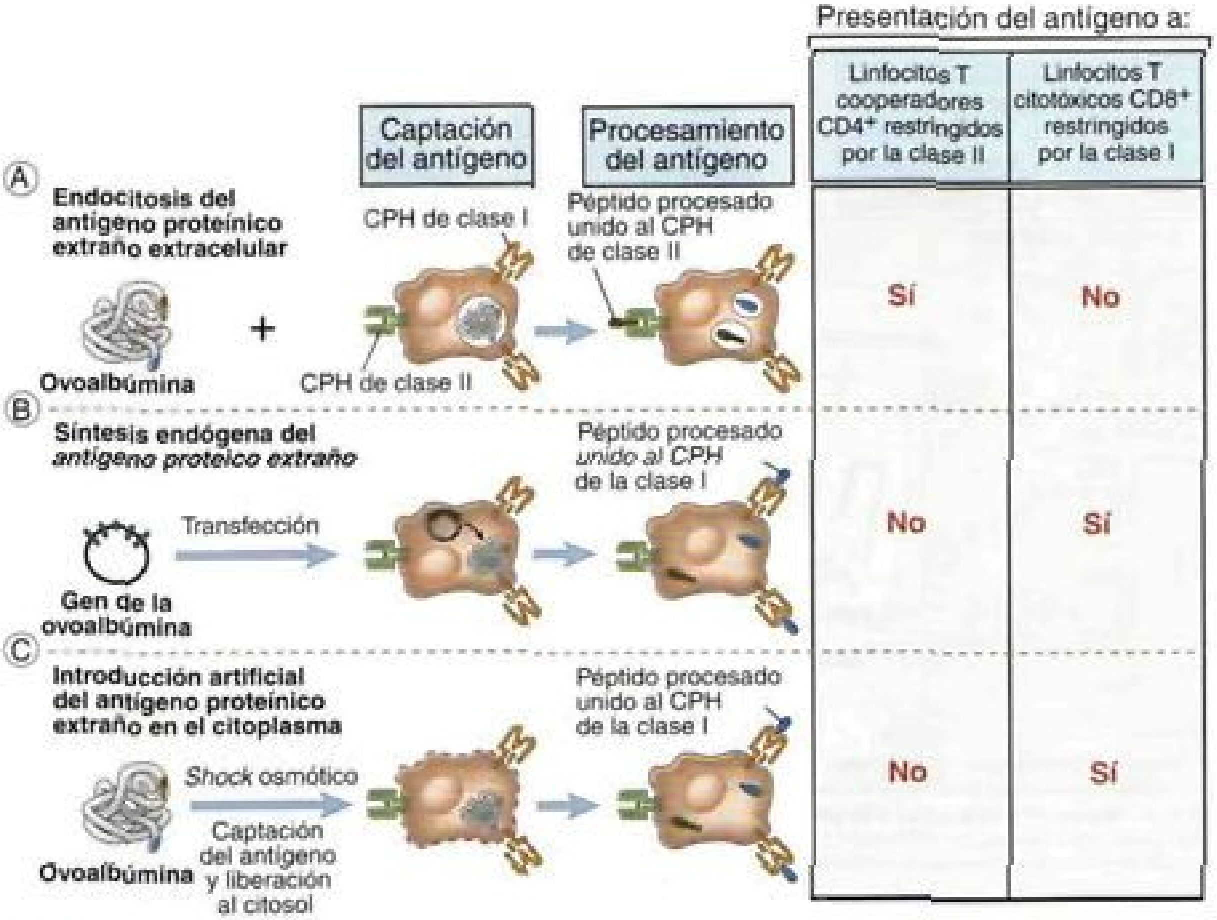

Presentación del antígeno a:
Linfocitos T cooperadores CD4⁺ restringidos por la clase II
Linfocitos T citotóxicos CD8⁺ restringidos por la clase I
Captación del antígeno
Procesamiento del antígeno
A
Endocitosis del antígeno proteínico extraño extracelular
CPH de clase I
Péptido procesado unido al CPH de clase II
Ovoalbúmina
CPH de clase II
Sí
No
B
Síntesis endógena del antígeno proteico extraño
Péptido procesado unido al CPH de la clase I
Transfección
Gen de la ovoalbúmina
No
Sí
C
Introducción artificial del antígeno proteínico extraño en el citoplasma
Péptido procesado unido al CPH de la clase I
Shock osmótico
Captación del antígeno y liberación al citosol
Ovoalbúmina
No
Sí

FIGURA 6-8 **Presentación de antígenos extracelulares y citosólicos.** Cuando se añade ovoalbúmina como antígeno extracelular a una célula presentadora de antígenos que expresa moléculas del CPH de las clases tanto I como II, los péptidos derivados de la ovoalbúmina se presentan sólo asociados a las moléculas de la clase II **(A).** Cuando la ovoalbúmina sintetizada dentro de la célula como consecuencia de la transfección de su gen **(B),** o cuando se introduce en el citoplasma a través de una permeabilidad de la membrana hecha permeable con un *shock* osmótico **(C),** los péptidos derivados de la ovoalbúmina se presentan asociados a moléculas del CPH de la clase I. La respuesta medida de los linfocitos T cooperadores restringidos por la clase II es la secreción de citocinas, mientras que la respuesta de la LTC restringidos por la clase I es la muerte de las células presentadoras de antígenos.

rios. Algunos microorganismos, como las micobacterias y *Leishmania*, pueden sobrevivir e incluso replicarse en el interior de los fagosomas, y de este modo constituyen una fuente persistente de antígenos en los compartimientos vesiculares.

2. PROCESAMIENTO DE LAS PROTEÍNAS INTERIORIZADAS EN LAS VESÍCULAS ENDOSÓMICAS Y LISOSÓMICAS

Las proteínas interiorizadas se degradan por acción enzimática en los endosomas y lisosomas para dar lugar a péptidos, muchos de los cuales tienen propiedades estructurales que les permiten unirse a los lugares de fijación a péptidos de las moléculas del CPH de la clase II. La degradación de los antígenos proteínicos en las vesículas es un proceso activo mediado por proteasas que tienen un pH ácido óptimo.

- El procesamiento de proteínas solubles por los macrófagos (y otras CPA) se inhibe al hacer inactivan el metabolismo de los CPA mediante fijación química o aumentando el pH de las vesículas ácidas intracelulares con fármacos como cloroquina (figura 6-10B).
- Diversos tipos de proteasas, principalmente las catepsinas (véase a continuación), están presentes en los endosomas y lisosomas; los inhibidores específicos de estas enzimas bloquean la presentación de antígenos proteínicos por las CPA.
- Las formas procesadas de la mayor parte de los antígenos proteínicos que reconocen los linfocitos T se pueden generar artificialmente mediante proteólisis en un tubo de ensayo. Los macrófagos fijados químicamente o tratados con cloroquina antes de que hayan procesado los antígenos proteínicos pueden presentar con eficacia fragmentos peptídicos predigeridos de ese antígeno, pero no la proteína intacta, a linfocitos T específicos (figura 6-10C).

Muchas enzimas pueden participar en la degradación de los antígenos proteínicos en los endosomas. Las proteasas más abundantes de los endosomas son las catepsinas, que son tiol y aspartil proteasas con amplias especificidades de sustrato. Las catepsinas pueden desempeñar una función importante en la generación de péptidos para la vía de la clase II. Las proteínas degradadas o escindidas parcialmente se unen a las hendiduras con extremos abiertos de las moléculas del CPH de la clase II y después son recortadas por enzimas hasta su tamaño final.

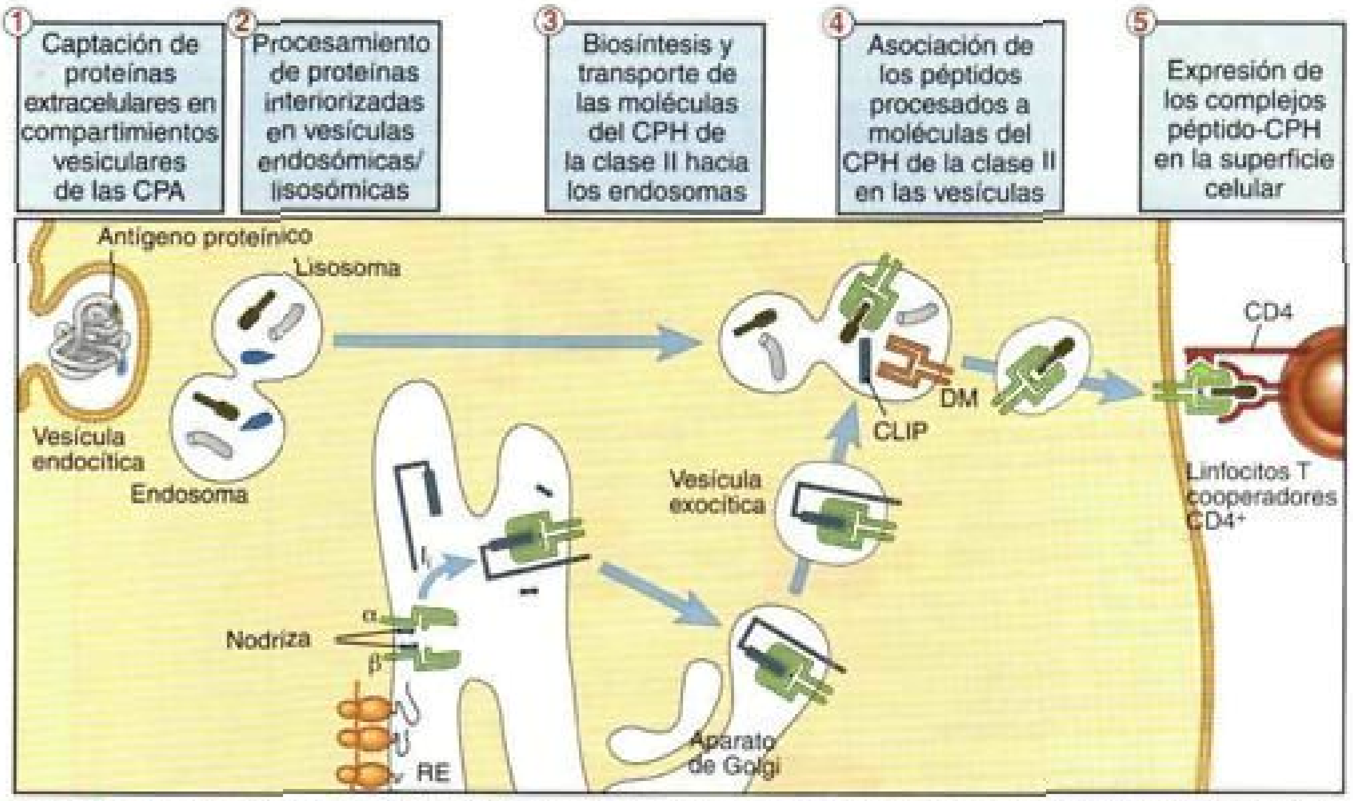

① Captación de proteínas extracelulares en compartimientos vesiculares de las CPA
② Procesamiento de proteínas interiorizadas en vesículas endosómicas/lisosómicas
③ Biosíntesis y transporte de las moléculas del CPH de la clase II hacia los endosomas
④ Asociación de los péptidos procesados a moléculas del CPH de la clase II en las vesículas
⑤ Expresión de los complejos péptido-CPH en la superficie celular
Antígeno proteínico
Lisosoma
Vesícula endocítica
Endosoma
CD4
DM
CLIP
Vesícula exocítica
Linfocitos T cooperadores CD4$^+$
I_i
α
Nodriza
β
RE
Aparato de Golgi

FIGURA 6-9 Vía del CPH de la clase II de presentación del antígeno. Las etapas numeradas del procesamiento de antígenos extracelulares corresponden a las descritas en el texto. CLIP, péptido de la cadena invariable asociado a la clase II; CPA, células presentadoras de antígenos; I_i, cadena invariable; RE, retículo endoplásmico.

Aunque la mayoría de los péptidos que se unen al CPH de la clase II deriva de proteínas interiorizadas desde el medio extracelular, de manera ocasional también entran en la vía de la clase II proteínas citoplásmicas y de membrana. En algunos casos, esto se puede deber a la vía celular normal de recambio del contenido citoplásmico, lo que se denomina autofagia. En esta vía, las proteínas citoplásmicas quedan atrapadas dentro de vesículas derivadas del retículo endoplásmico (RE) que reciben el nombre de autofagosomas; estas vesículas se fusionan con los lisosomas y las proteínas citoplásmicas se degradan por proteólisis. Los péptidos generados por esta vía se pueden liberar en el mismo compartimiento vesicular portador de la clase II en el que se liberan los péptidos derivados de antígenos extracelulares. Algunos péptidos que se asocian a las moléculas de la clase II derivan de proteínas de membrana, que se pueden reciclar por la misma vía endocítica que las proteínas extracelulares. Así, incluso los virus, que se replican en el citoplasma de las células infectadas, pueden producir proteínas citoplásmicas y de membrana que se degradan a péptidos que se incorporan a la vía del CPH de la clase II de la presentación del antígeno. Este hecho puede ser un mecanismo para la activación de linfocitos T cooperadores CD4$^+$ específicos fente a antígenos víricos.

3. BIOSÍNTESIS Y TRANSPORTE DE LAS MOLÉCULAS DEL CPH DE LA CLASE II A LOS ENDOSOMAS

Las moléculas del CPH se sintetizan en el RE y se transportan a los endosomas con una proteína asociada denominada cadena invariable (I_i), que ocupa los sitios de unión peptídica de las moléculas de la clase II recién sintetizadas. Las cadenas α y β de las moléculas del CPH de la clase II se sintetizan de manera coordinada y se asocian entre sí en el RE. Los dímeros de la clase II nacientes tienen una estructura inestable y su plegamiento y ensamblaje son facilitados por «carabinas» residentes en el RE, como la calnexina. La I_i no polimorfa también se asocia a heterodímeros αβ del CPH de la clase II en el RE. La I_i es un trímero compuesto de tres unidades de 30 kD, cada una de las cuales se une a un heterodímero αβ de la clase II recién sintetizado, de manera que interfiere en la carga de los péptidos en los sitios formados por las cadenas α y β (figura 6-11). En consecuencia, las moléculas del CPH de la clase II no se pueden unir y presentar los péptidos que encuentran en el RE, y dejan que esos péptidos se asocien a las moléculas de la clase I. La I_i también puede favorecer el plegamiento y ensamblaje de las moléculas de la clase II y dirigir las moléculas de la clase II recién formadas hacia las vesículas endosómicas especializadas en las que las proteínas interiorizadas se han degradado mediante proteólisis en péptidos. Al contrario que las vesículas que contienen proteínas destinadas a su secreción o para la superficie celular, las vesículas que contienen moléculas del CPH de la clase II se originan en el complejo de Golgi y se dirigen a los endosomas tardíos y los lisosomas. Durante su paso hacia la superficie celular, las vesículas exocíticas que transportan moléculas de la clase II fuera del RE se encuentran y funden con las vesículas endocíticas que contienen antígenos internalizados y procesados. El resultado neto de esta secuencia de acontecimientos es que las moléculas de la clase II entran en las vesículas que también contienen péptidos generados por la proteólisis de proteínas endocitadas.

La microscopía inmunoelectrónica y los estudios de fraccionamiento subcelular han definido un conjunto de en-

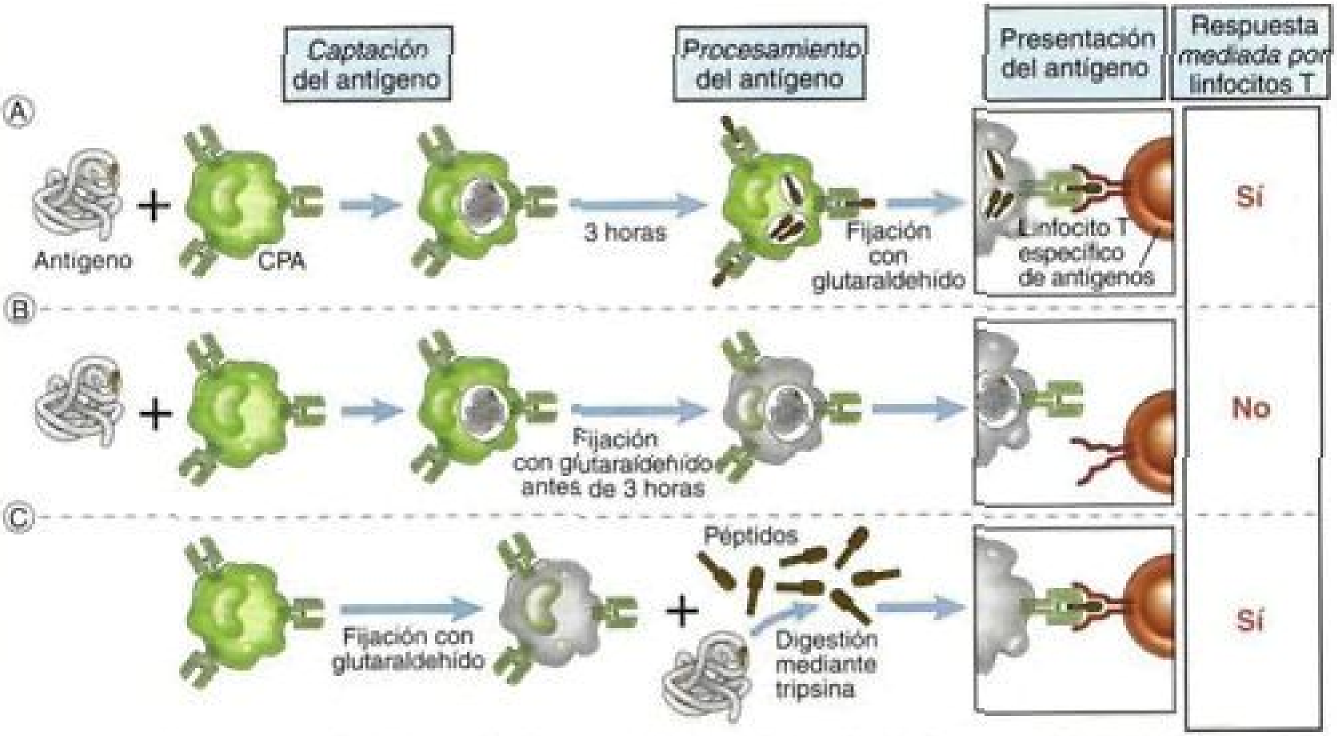

Captación del antígeno
Procesamiento del antígeno
Presentación del antígeno
Respuesta mediada por linfocitos T
A
Antígeno
CPA
3 horas
Fijación con glutaraldehído
Linfocito T específico de antígenos
Sí
B
Fijación con glutaraldehído antes de 3 horas
No
C
Péptidos
Fijación con glutaraldehído
Digestión mediante tripsina
Sí

FIGURA 6-10 **El procesamiento del antígeno precisa tiempo y metabolismo celular y puede simularse mediante proteólisis *in vitro*.** Si se permite que una célula presentadora de antígenos (CPA) procese el antígeno y, después, se fija con procesos químicos (se inactiva su metabolismo) tres o más horas después de la interiorización del antígeno, puede presentar el antígeno a los linfocitos T **(A)**. El antígeno no se procesa ni presenta si se fijan las CPA menos de tres horas después de la captación del antígeno **(B)**. Las CPA fijadas se unen y presentan fragmentos proteolíticos de antígenos a linfocitos T específicos **(C)**. Por tanto, la proteólisis artificial imita el procesamiento del antígeno fisiológico por parte de las CPA. La presentación eficaz del antígeno se analiza midiendo una respuesta mediada por linfocitos T, como la secreción de citocinas. (Este tipo de experimentos se realiza con poblaciones de linfocitos T específicos frente a antígenos, como los hibridomas de linfocitos T, que responden a los antígenos procesados sobre las CPA fijadas, aunque los linfocitos T normales precisan coestimuladores que se pueden destruir mediante la fijación. Además, el tiempo que se precisa para el procesamiento del antígeno es de tres horas en este experimento, pero puede ser diferente con otros antígenos y CPA.)

dosomas ricos en clase II que desempeña una importante función en la presentación del antígeno (figura 6-12). En los macrófagos y linfocitos de seres humanos se denomina compartimiento del CPH de la clase II, o MIIC. (En algunos linfocitos B de ratones se ha identificado una organela similar que contiene moléculas de la clase II y se ha designado vesícula de la clase II [CIIV].) El MIIC tiene un aspecto multilaminar característico. Es importante tener en cuenta que contiene todos los componentes necesarios para la asociación entre el péptido y la clase II, incluidas las enzimas que

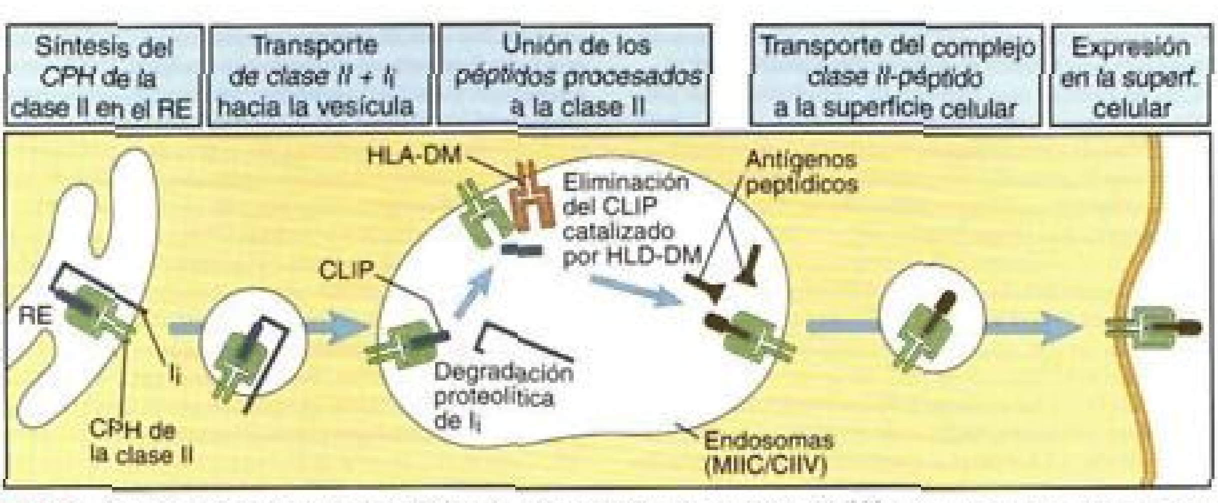

Síntesis del CPH de la clase II en el RE
Transporte de clase II + Ii hacia la vesícula
Unión de los péptidos procesados a la clase II
Transporte del complejo clase II-péptido a la superficie celular
Expresión en la superf. celular
HLA-DM
Eliminación del CLIP catalizado por HLD-DM
Antígenos peptídicos
CLIP
RE
Ii
CPH de la clase II
Degradación proteolítica de Ii
Endosomas (MIIC/CIIV)

FIGURA 6-11 **Funciones de las cadenas invariables asociadas al CPH de la clase II y HLA-DM.** Las moléculas de la clase II con cadenas invariables unidas, o CLIP, se transportan en vesículas (MIIC/CIIV), donde se elimina el CLIP mediante la acción de DM. Los péptidos antigénicos que se generan en las vesículas se pueden unir a continuación a las moléculas de la clase II. Otra proteína similar a la clase II, denominada HLA-DO, puede regular la eliminación del CLIP catalizado por DM. MIIC, compartimiento del CPH de la clase II; I_i, cadena invariable; CLIP, péptido de cadena invariable asociado a la clase II; RE, retículo endoplásmico; CIIV, vesícula de la clase II.

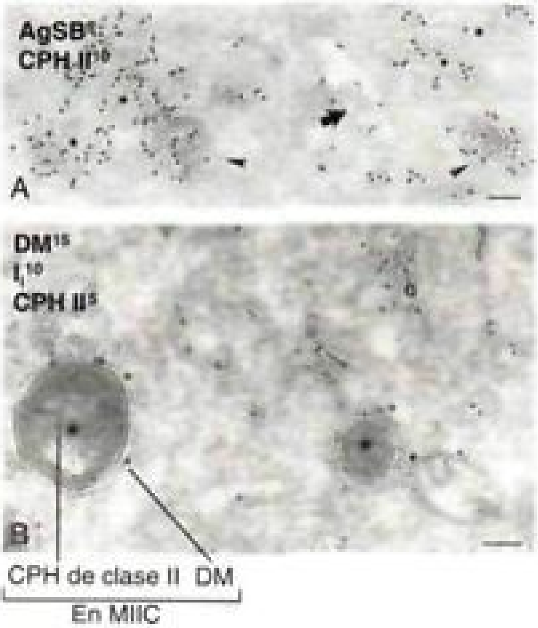


FIGURA 6-12 Aspecto de las vesículas endosómicas ricas en CPH de la clase II. A. Microfotografía inmunoelectrónica de un linfocito B que ha interiorizado albúmina sérica bovina en endosomas precoces (marcados con partículas de oro de 5 nm, *flecha*) y que contiene moléculas del CPH de la clase II (marcadas con partículas de oro de 10 nm) en el MIIC (*puntas de flecha*). La albúmina interiorizada alcanzará en último término las MIIC. (Tomado de Kleijmeer MJ, S Morkowski, JM Griffith, AY Rudensky, and HJ Geuze. Major histocompatibility complex class II compartments in human and mouse B lymphoblasts represent conventional endocytic compartments. The Journal of Cell Biology 139:639-649, 1997, con autorización de The Rockefeller University Press.) **B.** Microfotografía inmunoelectrónica de un linfocito B que muestra la localización de las moléculas del CPH de la clase II y del DM en el MIIC (*estrellas*) y la cadena invariable concentrada en el complejo de Golgi (G). En este ejemplo, prácticamente no se detecta cadena invariable en el MIIC, probablemente porque se ha escindido para generar CLIP. (Fotografías por cortesía de los Drs. H. J. Geuze and M. Kleijmeer, Department of Cell Biology, Utrecht University, The Netherlands.)

degradan los antígenos proteínicos, las moléculas de la clase II, la I_i (o péptidos derivados de la cadena invariable) y una molécula denominada antígeno leucocitario humano DM (HLA-DM), cuya función se describe a continuación.

Las CPA de ratones que carecen de I_i muestran una presentación defectuosa de algunos antígenos proteínicos, pero a pesar de todo son capaces de presentar péptidos asociados a la clase II derivados de una amplia variedad de proteínas. Esto indica que la importancia de las I_i puede variar según el antígeno que se presenta.

4. ASOCIACIÓN DE LOS PÉPTIDOS PROCESADOS A LAS MOLÉCULAS DEL CPH DE LA CLASE II EN LAS VESÍCULAS

Dentro del MIIC, ***se elimina la*** I_i ***de las moléculas del CPH de la clase II por la acción combinada de enzimas proteolíticas y la molécula HLA-DM y, a continuación, los péptidos antigénicos pueden unirse a los lugares de fijación peptídica disponibles en las moléculas de la clase II*** (véase figura 6-11). Puesto que la I_i bloquea el acceso al sitio de unión peptídica de una molécula del CPH de la clase II, se debe eliminar para que se puedan formar complejos de péptidos y moléculas de la clase II. Las mismas enzimas proteolíticas, como la catepsina S, que generan péptidos a partir de proteínas interiorizadas, también actúan sobre la I_i, degradándola y dejando únicamente un residuo de 24 aminoácidos, que se denomina péptido de la cadena invariable asociada a la clase II (CLIP). El análisis cristalográfico con rayos X ha demostrado que el CLIP asienta en los lugares de unión peptídica de la misma manera que otros péptidos se fijan a las moléculas del CPH de la clase II. Por tanto, se necesita eliminar el CLIP para que el sitio sea accesible a los péptidos que se producen a partir de las proteínas extracelulares. Esto se consigue mediante la acción de una molécula denominada HLA-DM (o H-2M en el ratón), que está codificada en el CPH, presenta una estructura similar a la de las moléculas del CPH de la clase II y se localiza junto a las moléculas de la clase II en el compartimiento MIIC. Las moléculas de HLA-DM difieren de las moléculas del CPH de la clase II en algunos aspectos: no son polimorfas, no se asocian a la I_i y no se expresan en la superficie celular. El HLA-DM actúa como un intercambiador peptídico, facilitando la eliminación del CLIP y la adición de otros péptidos a las moléculas del CPH de la clase II.

- La función crítica del HLA-DM se demuestra por el hecho de que líneas celulares mutadas que carecen de DM y ratones mutantes que carecen de la proteína murina homóloga H-2M presentan de manera defectuosa péptidos derivados de proteínas extracelulares. Cuando las moléculas del CPH de la clase II se aíslan de estas líneas celulares mutadas o de CPA de ratones deficientes en H-2M, se observa que tienen de manera casi exclusiva CLIP en sus hendiduras de unión peptídica, lo que es compatible con una función de DM en la eliminación del CLIP. La transfección del gen que codifica DM en estas líneas celulares mutantes restaura la presentación del antígeno normal asociada a la clase II.

Una vez que se ha eliminado el CLIP, los péptidos generados mediante la proteólisis de antígenos proteínicos interiorizadas pueden unirse a las moléculas del CPH de la clase II. La molécula HLA-DM puede acelerar la velocidad de unión del péptido a las moléculas de la clase II. Puesto que los extremos de los lugares de fijación a péptidos del CPH de la clase II están abiertos, se pueden unir grandes péptidos o incluso proteínas enteras desplegadas, que después son «recortadas» por enzimas proteolíticas hasta el tamaño adecuado para su reconocimiento por los linfocitos T. En consecuencia, el tamaño de los péptidos extraídos de la superficie de las moléculas del CPH de la clase II y la superficie celular está habitualmente restringido a 10 a 30 aminoácidos. Los péptidos presentados por las moléculas del CPH de la clase II se generan principalmente por este paso de recorte.

Los linfocitos B, pero no otras CPA, expresan otro heterodímero no polimorfo similar a la clase II denominado HLA-DO. Buena parte del DO de las células se encuentra asociado al DM, lo que indica que la molécula DO puede regular la eficiencia de la presentación del antígeno o los tipos de péptidos que se generan en los linfocitos. Sin embargo, es evidente que no hace falta DO para el procesamiento del antígeno y su función sigue sin estar completamente definida.

5. EXPRESIÓN DE LOS COMPLEJOS PÉPTIDO-CLASE II EN LA SUPERFICIE DE LAS CPA

Las moléculas del CPH de la clase II se estabilizan por los péptidos unidos y los complejos estables péptido-clase II se

reparten por la superficie de las CPA, donde se presentan para su reconocimiento por los linfocitos T CD4$^+$. La necesidad de que haya péptidos unidos para estabilizar las moléculas del CPH de la clase II asegura que sólo los complejos péptido-CPH adecuadamente cargados sobrevivirán lo suficiente para que sean presentados en la superficie celular. Ocurre un fenómeno similar en el ensamblaje del CPH de la clase I. Una vez que se han expresado sobre la superficie de las CPA, los complejos péptido-clase II son reconocidos por linfocitos T CD4$^+$ específicos, tiene el correceptor CD4 una función esencial al unirse *a las regiones no polimorfas de la molécula de la clase II.* La velocidad baja de disociación y, por tanto, la prolongada semivida de los complejos péptido-CPH, aumenta la probabilidad de que un linfocito T específico frente a ese complejo haga contacto, se una y sea activado por ese complejo. Curiosamente, mientras que las moléculas de la clase II cargadas con péptidos se mueven desde el compartimiento vesicular MIIC a la superficie celular, otras moléculas involucradas en la presentación del antígeno, como DM, permanecen en la vesícula y no se expresan como proteínas de membrana. Se desconoce el mecanismo de este tráfico selectivo.

Cantidades muy pequeñas de complejos péptido-CPH son capaces de activar linfocitos T específicos. Dado que las CPA presentan de manera continua péptidos derivados de todas las proteínas con las que contactan, sólo una pequeña parte de los complejos péptido-CPH de la superficie celular contendrá el mismo péptido. Además, la mayoría de los péptidos unidos deriva de proteínas propias normales porque no hay ningún mecanismo que distinga las proteínas propias de las extrañas en el proceso que genera los complejos péptido-CPH. Esto se demuestra en estudios en los que se purifican moléculas del CPH de la clase II a partir de CPA de individuos normales y se extraen y secuencian los péptidos unidos. Se observa que la mayoría de estos péptidos deriva de proteínas propias.

El hallazgo de que las moléculas del CPH están presentando constantemente péptidos propios plantea dos importantes preguntas que se presentaron en el capítulo 5. En primer lugar, ¿cómo puede un linfocito T reconocer y ser activado por cualquier antígeno extraño cuando se encuentra únicamente con CPA que muestran de manera predominante complejos péptido propio-CPH? La respuesta es que los linfocitos T son extremadamente sensibles y necesitan reconocer de manera específica muy pocos complejos péptido-CPH para activarse. Se ha estimado que una cifra tan pequeña como 100 complejos de un péptido determinado con moléculas del CPH de la clase II sobre la superficie de las CPA pueden iniciar una respuesta específica de linfocitos T. Esto representa menos del 0,1% del número total de moléculas de la clase II que es probable que estén presentes sobre la superficie de las CPA. Así, un antígeno recién introducido puede ser procesado a péptidos que cargan un número suficiente de moléculas del CPH en la superficie de las CPA para activar los linfocitos T específicos frente a ese antígeno, aun cuando la mayoría de las moléculas del CPH está ocupada con péptidos propios. De hecho, la capacidad de las CPA de interiorizar, procesar y presentar la mezcla heterogénea de proteínas propias y extrañas asegura que el sistema inmunitario no pasará por alto exposiciones transitorias o cuantitativamente pequeñas a antígenos extraños.

En segundo lugar, si los sujetos procesan sus propias proteínas y las presentan asociadas a sus propias moléculas del CPH de la clase II, ¿por qué normalmente no producimos respuestas inmunitarias contra las proteínas propias? La respuesta es que se forman complejos péptido propio-CPH, pero no inducen autoinmunidad, porque los linfocitos T específicos frente a esos complejos se eliminan o desactivan. En otras palabras, los linfocitos T toleran a los antígenos propios (véase capítulo 11).

Procesamiento de antígenos citosólicos para su presentación asociada al CPH de la clase I

Los péptidos asociados al CPH de la clase I se producen por la degradación proteolítica de proteínas citosólicas, el transporte de los péptidos generados hacia el RE y la unión a las moléculas de la clase I recién sintetizadas. Esta secuencia de acontecimientos se ilustra en la figura 6-13, y los pasos concretos se describen a continuación.

1. ORIGEN DE LOS ANTÍGENOS CITOSÓLICOS

Los péptidos que se presentan unidos a las moléculas del CPH de la clase I derivan de proteínas citosólicas, la mayoría de las cuales se sintetizan dentro de las células nucleadas. Los antígenos extraños del citosol pueden ser productos de virus o de otros microbios intracelulares que infectan esas células. En las células tumorales, los propios genes mutados o los oncogenes producen a menudo antígenos proteínicos que son reconocidos por LTC restringidos por la clase I (véase capítulo 17). Los péptidos que se presentan asociados a moléculas de la clase I también pueden derivar de microbios y de otros antígenos particulados que son fagocitados en los fagosomas. Algunos microbios pueden lesionar las membranas celulares y originar poros a través de los cuales los microorganismos y sus antígenos pueden salir de los fagosomas y entrar en el citosol. Por ejemplo, las cepas patógenas de *Listeria monocytogenes* sintetizan una proteína, denominada listerolisina, que permite que las bacterias escapen de las vesículas hacia el citosol. (Este escape es un mecanismo que han desarrollado las bacterias para resistir la muerte por los mecanismos microbicidas de los fagocitos, que en su mayoría están limitados a los fagolisosomas.) Una vez que los antígenos de los microbios fagocitados se encuentran en el citosol, se procesan como cualquier otro antígeno citosólico.

2. DEGRADACIÓN PROTEOLÍTICA DE LAS PROTEÍNAS CITOSÓLICAS

El principal mecanismo de generación de péptidos a partir de los antígenos proteínicos citosólicos es la proteólisis por el proteasoma. El proteasoma es un gran complejo enzimático multiproteínico con un amplio espectro de actividades proteolíticas que se encuentra en el citoplasma de la mayoría de las células. Una forma de proteasoma de 700 kD aparece como un cilindro compuesto de un conjunto apilado de dos anillos internos y dos anillos externos, cada uno de ellos compuesto por siete subunidades. Tres de las siete subunidades son los sitios críticos para la proteólisis. Es probable que un proteasoma mayor, de 1500 kD, sea muy importante para generar péptidos de unión a la clase I y consta de la estructura de 700 kD más varias subunidades adicionales que regulan la actividad proteolítica. Dos subunidades catalíticas que están presentes en muchos proteasomas de 1500 kD, denominadas LMP-2 y LMP-7, las codifican los genes del CPH y son muy importantes para generar péptidos que se unen a la clase I.

El proteasoma lleva a cabo una función básica de mantenimiento en las células al degradar muchas proteínas citoplásmicas diferentes. Estas proteínas se marcan para su degradación proteasómica mediante la unión covalente de varias copias de un pequeño polipéptido denominado ubicuitina. Después de la ubicuitinación se despliegan las proteínas, se elimina la ubicuitina y se «enhebran» las proteínas a través de los proteasomas. El proteasoma tiene una amplia especificidad por el sustrato y puede generar una amplia variedad de péptidos a partir de las proteínas citosólicas (aunque habitualmente no degrada por completo las proteínas a aminoácidos). Curiosamente, en las células tratadas con la citocina IFN-γ se produce un aumento de la transcripción y síntesis de LMP-2 y LMP-7, y estas proteínas reemplazan a dos de las subunidades del proteasoma. Esto da lugar a un cambio de la especificidad de sustrato del proteasoma, de modo que los péptidos producidos tienen una longitud de 6 a 30 aminoácidos y habitualmente contienen aminoácidos carboxi terminales básicos o hidrófobos. Ambas características son típicas de los péptidos que se transportan a la vía de la clase I y que se unen a las moléculas de la clase I (con frecuencia después de un ulterior recorte). Este es un mecanismo mediante el que el IFN-γ potencia la presentación de antígenos, y el otro es la mayor expresión de las moléculas del CPH (véase figura 5-10, capítulo 5). Por consiguiente, los proteasomas son excelentes ejemplos de organelas cuya función celular básica se ha adaptado a una función especializada en la presentación de antígenos.

Muchos tipos de pruebas han confirmado de manera concluyente que es necesaria la degradación de las proteínas citosólicas en los proteasomas para entrar en la vía del procesamiento del antígeno en la clase I.

- Los inhibidores específicos de la función de los proteasomas bloquean la presentación de una proteína citoplásmica a los linfocitos T restringidos por el CPH de la clase I específicos frente a un epítopo de esa proteína. Sin embargo, si el epítopo que reconocen los LTC se sintetiza directamente en el citoplasma de una célula como producto de la transfección de un minigén, el péptido se presenta y los LTC pueden destruir la célula. En esta situación, los inhibidores de las enzimas de los proteasomas no bloquean la presentación del péptido, lo que indica que una vez que los antígenos se convierten en péptidos citosólicos ya no necesitan ser degradados por los proteasomas.
- En algunas líneas celulares, la inhibición de la ubicuitinación también inhibe la presentación de las proteínas citoplásmicas a los linfocitos T restringidos por el CPH de la clase I específicos frente a un epítopo específico de esa proteína. Por otro lado, la modificación de las proteínas por la unión de una secuencia N-terminal que es reconocida por enzimas conjugadoras de ubicuitina provoca una mayor ubicuitinación y una presentación más rápida asociada al CPH de la clase I de los péptidos derivados de esas proteínas.
- Los ratones en que se eliminan los genes que codifican subunidades concretas de los proteasomas (LMP-2 y LMP-7) muestran defectos en la generación de LTC contra algunos virus, probablemente debido a una presentación defectuosa de los antígenos víricos asociada a la clase I.

Por tanto, los mecanismos proteolíticos que generan péptidos antigénicos que se unen a las moléculas del CPH de la clase I son diferentes de los que se han descrito antes para la asociación péptido-molécula del CPH de la clase II. Esto también es evidente a partir de la observación de que los fármacos que aumentan el pH de los endosomas y los lisosomas, o que inhiben directamente las proteasas endosómicas, bloquean la presentación del antígeno restringida por clase

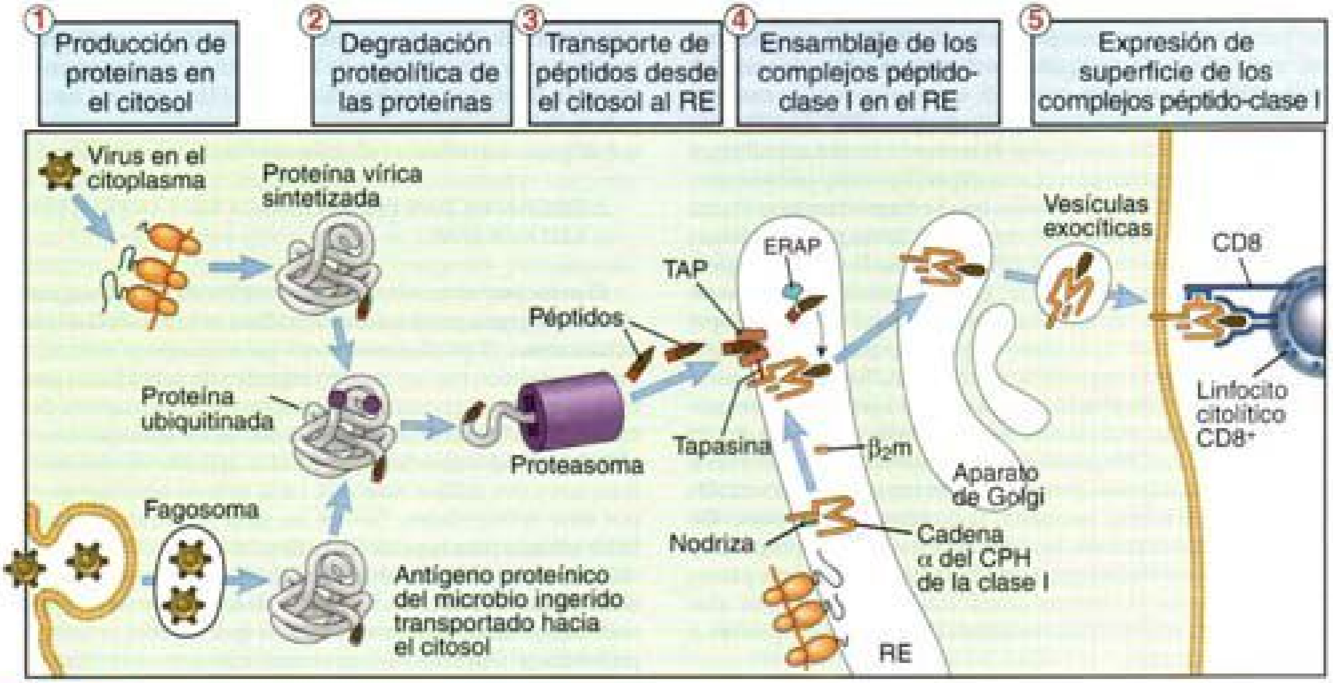

① Producción de proteínas en el citosol
② Degradación proteolítica de las proteínas
③ Transporte de péptidos desde el citosol al RE
④ Ensamblaje de los complejos péptido-clase I en el RE
⑤ Expresión de superficie de los complejos péptido-clase I
Virus en el citoplasma
Proteína vírica sintetizada
Proteína ubiquitinada
Proteasoma
Péptidos
TAP
ERAP
Tapasina
β2m
Nodriza
Cadena α del CPH de la clase I
RE
Aparato de Golgi
Vesículas exocíticas
CD8
Linfocito citolítico CD8+
Fagosoma
Antígeno proteínico del microbio ingerido transportado hacia el citosol

FIGURA 6-13 Vía del CPH de la clase I de presentación del antígeno. Las etapas numeradas en el procesamiento de las proteínas citosólicas corresponden a las que se describen en el texto. β_2m, β_2-microglobulina; RE, retículo endoplásmico; TAP, transportador asociado al procesamiento del antígeno.

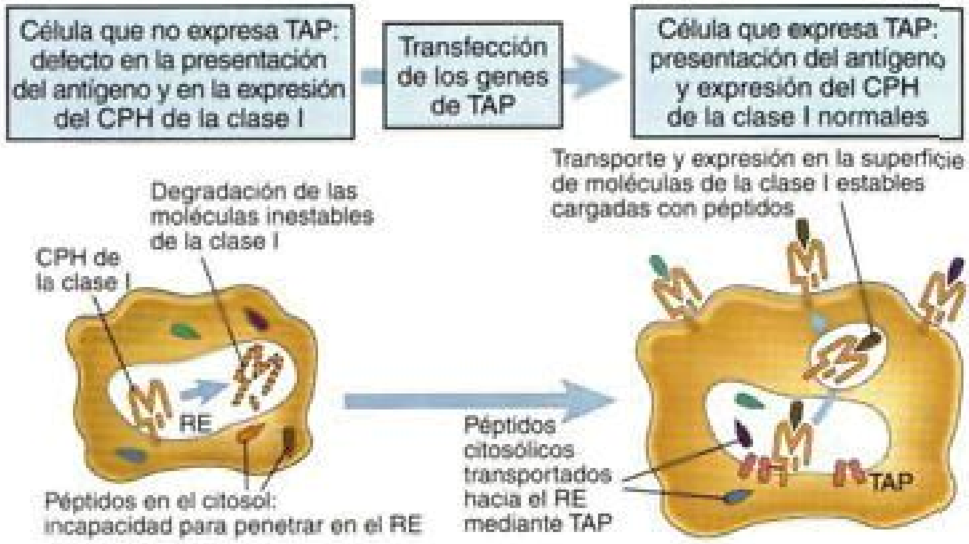

Célula que no expresa TAP: defecto en la presentación del antígeno y en la expresión del CPH de la clase I
Transfección de los genes de TAP
Célula que expresa TAP: presentación del antígeno y expresión del CPH de la clase I normales
Transporte y expresión en la superficie de moléculas de la clase I estables cargadas con péptidos
Degradación de las moléculas inestables de la clase I
CPH de la clase I
RE
Péptidos en el citosol: incapacidad para penetrar en el RE
Péptidos citosólicos transportados hacia el RE mediante TAP
TAP

FIGURA 6-14 Función del TAP en la presentación del antígeno asociada al CPH de la clase I. En una célula que carece de TAP funcionante, las moléculas de la clase I no se cargan de manera eficiente con péptidos y se degradan, principalmente en el retículo endoplásmico (RE). Cuando se transfecta un gen funcionante del TAP al interior de la línea celular, se restaura el ensamblaje y la expresión normales de moléculas del CPH de la clase I asociadas a péptidos. Obsérvese que el dímero TAP puede unirse a las moléculas de la clase I mediante una proteína de unión denominada tapasina, que no se muestra en esta ni en otras ilustraciones. TAP, transportador asociado al procesamiento del antígeno.

II pero no por clase I, mientras que los inhibidores de la ubicuitinación o de los proteasomas bloquean selectivamente la presentación del antígeno restringida por la clase I.

Algunos antígenos proteínicos no precisan aparentemente ubicuitinación ni proteasomas para ser presentados en la vía del CPH de la clase I. Esto puede ser así porque existen otros mecanismos de proteólisis citoplásmica peor definidos. Además, algunas moléculas del CPH de la clase I se unen a péptidos que se pueden generar mediante enzimas proteolíticas residentes en el RE. Por ejemplo, las secuencias señal de proteínas de membrana y secretadas se degradan habitualmente mediante proteólisis en el RE durante la traducción de estas proteínas. Esta degradación en el RE genera péptidos que se unen a la clase I sin necesidad de proteólisis en el citosol.

3. TRANSPORTE DE LOS PÉPTIDOS DESDE EL CITOSOL AL RE

Los péptidos generados en el citosol se transportan mediante un transportador especializado hacia el RE, donde hay moléculas del CPH de la clase I recién sintetizadas para unirse a ellos. Dado que los péptidos antigénicos para la vía de la clase I se generan en el citosol, mientras las moléculas del CPH de la clase I se sintetizan en el RE, debe haber un mecanismo para llevar los péptidos citosólicos hacia el interior del RE. Las consideraciones iniciales sobre este mecanismo procedieron de estudios de linajes celulares que eran defectuosos en el ensamblaje y la presentación en su superficie de los complejos péptido-CPH de la clase I. Las mutaciones responsables de este defecto afectaban a dos genes localizados en el CPH que son homólogos a la familia de genes transportadores ABC, que codifican proteínas que median el transporte de compuestos de masa molecular baja dependiente de adenosina trifosfato (ATP) a través de las membranas celulares. Los genes del CPH que pertenecen a esta familia codifican las dos cadenas de un heterodímero denominado **transportador asociado al procesamiento del antígeno** (TAP). (Curiosamente, los genes *TAP1* y *TAP2* están próximos a los genes que codifican LMP-2 y LMP-7 en el CPH y la síntesis de la proteína TAP también la estimula IFN-γ). La proteína TAP se localiza principalmente en el RE, donde interviene en el transporte activo dependiente de ATP de los péptidos desde el citosol hacia la luz del RE (figura 6-14). Aunque el heterodímero TAP tiene un amplio espectro de especificidades, de manera óptima transporta péptidos de 6 a 30 aminoácidos de longitud y que contienen extremos carboxílicos que son básicos (en seres humanos) o hidrófobos (en seres humanos y ratones). Como se ha mencionado antes, el proteasoma genera péptidos con estas características. Por tanto, el dímero TAP transporta al RE péptidos del tamaño y las características adecuados para unirse a las moléculas del CPH de la clase I.

- Las líneas celulares deficitarias en TAP y los ratones en que se ha eliminado el gen *TAP1* muestran defectos en la expresión del CPH de la clase I y no pueden presentar de manera efectiva antígenos asociados a la clase I a los linfocitos T. Las moléculas del CPH de la clase I que sí se expresan en las células deficitarias en TAP tienen unidos péptidos que derivan en su mayor parte de secuencias señal de proteínas destinadas a la secreción o la expresión de membrana. Como se ha mencionado antes, estas secuencias señal pueden degradarse a péptidos en el interior del RE, sin necesidad de TAP.
- Se han identificado algunos ejemplos raros de mutaciones en los genes *TAP1* y *TAP2* en seres humanos; los pacientes portadores de estos genes mutados también muestran un defecto en la presentación del antígeno asociada al CPH de la clase I y un aumento de la sensibilidad a infecciones por algunas bacterias.

En el lado luminal de la membrana del RE, la proteína TAP se une de manera no covalente a las moléculas del CPH de la clase I recién sintetizadas mediante una proteína de unión denominada tapasina. Por consiguiente, la molécula de la clase I se encuentra localizada estratégicamente en el lugar en que puede recibir péptidos.

4. ENSAMBLAJE DE LOS COMPLEJOS PÉPTIDO-CPH DE LA CLASE I EN EL RE

Los péptidos translocados hacia el interior del RE se fijan a las moléculas del CPH de la clase I que están unidas al dímero TAP. La síntesis y el ensamblaje de las moléculas de la

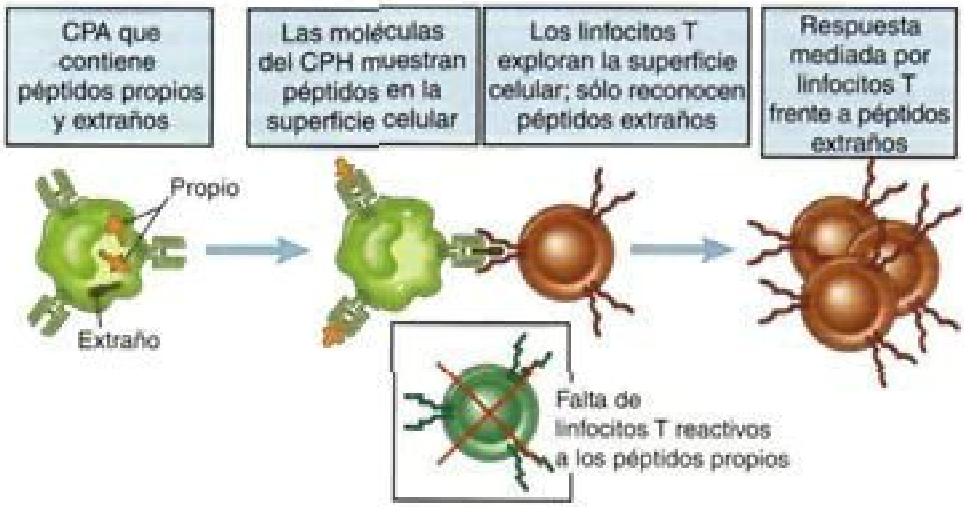

CPA que contiene péptidos propios y extraños
Las moléculas del CPH muestran péptidos en la superficie celular
Los linfocitos T exploran la superficie celular; sólo reconocen péptidos extraños
Respuesta mediada por linfocitos T frente a péptidos extraños
Propio
Extraño
Falta de linfocitos T reactivos a los péptidos propios

FIGURA 6-15 Los linfocitos T analizan las CPA en busca de péptidos extraños. Las células presentadoras de antígenos (CPA) presentan péptidos propios y extraños asociados a moléculas del CPH y los linfocitos T responden a los segundos. En respuesta a las infecciones, las CPA también expresan coestimuladores (que no se muestran) que activan los linfocitos T específicos frente a los antígenos microbianos. La figura muestra que no hay linfocitos T específicos frente a los antígenos propios; puede haber algunos linfocitos T autorreactivos, pero son incapaces de responder a los antígenos propios (véase capítulo 11).

clase I suponen un proceso que consta de múltiples pasos en el que la unión del péptido tiene una función clave. Las cadenas α de la clase I y la β_2-microglobulina se sintetizan en el RE. El plegamiento adecuado de las cadenas α nacientes facilitan por varias proteínas carabinas del RE, como calnexina y calreticulina. En el interior del RE, los dímeros de la clase I «vacíos» recién formados permanecen unidos al complejo TAP mediante la tapasina. Cuando el péptido entra en el RE a través del TAP, el péptido se fija a los sitios de la molécula de la clase I. A continuación, el complejo péptido-clase I se libera de la tapasina y puede salir del RE y transportarse a la superficie celular. Cuando no hay un péptido unido, muchos de los dímeros recién formados de cadena α-β_2-microglobulina son inestables, no se pueden transportar fuera del RE con eficiencia y probablemente se degradan en el RE (véase figura 6-14).

Los péptidos transportados hacia el interior del RE se unen de manera preferente a las moléculas del CPH de la clase I, pero no a las de la clase II, por dos razones. En primer lugar, las moléculas de la clase I recién sintetizadas se unen a la cara luminal del complejo TAP, listo para recibir péptidos. En segundo lugar, como se ha mencionado previamente, en el RE los lugares de fijación al péptido de las moléculas de la clase II recién sintetizadas están bloqueados por la I_i asociada.

5. EXPRESIÓN EN SUPERFICIE DE LOS COMPLEJOS PÉPTIDO-CLASE I

Las moléculas del CPH de la clase I con péptidos unidos son estables y se expresan en la superficie celular. Los complejos péptido-CPH de la clase I estables que se producen en el RE se mueven a través del complejo de Golgi y se transportan hacia la superficie celular mediante vesículas exocíticas. Una vez que se han expresado sobre la superficie celular, los complejos péptido-clase I pueden ser reconocidos por linfocitos T $CD8^+$ específicos frente a antígenos peptídicos; el correceptor CD8 desempeña una función esencial al unirse a las regiones no polimorfas de la molécula de la clase I. En capítulos posteriores volveremos a analizar la función de los LTC restringidos por la clase I en la inmunidad protectora. Algunos virus han elaborado mecanismos que interfieren en el ensamblaje de la clase I y la carga peptídica, lo que pone de relieve la importancia de estas vías en la inmunidad antivírica (véase capítulo 15).

SIGNIFICADO FISIOLÓGICO DE LA PRESENTACIÓN DEL ANTÍGENO ASOCIADA AL CPH

Hasta ahora se ha analizado la especificidad de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ por los antígenos proteínicos extraños asociados al CPH y los mecanismos mediante los que se producen los complejos de péptidos y moléculas del CPH. En esta sección analizamos la repercusión de la presentación del antígeno asociada al CPH en la función que tienen los linfocitos T en la inmunidad protectora, la naturaleza de las respuestas de linfocitos T frente a diferentes antígenos y los tipos de antígenos que reconocen los linfocitos T.

Vigilancia de los linfocitos T de los antígenos extraños

Las vías de presentación del antígeno de las clases I y II obtienen muestras de las proteínas existentes para presentárselas a los linfocitos T. La mayoría de estas proteínas son propias. Las proteínas extrañas son relativamente infrecuentes; pueden derivar de microorganismos infecciosos, de otros antígenos extraños que se introducen y de tumores. Los linfocitos T analizan todos los péptidos presentados para detectar la existencia de estos infrecuentes péptidos extraños y responder a los antígenos extraños (figura 6-15). Los péptidos propios no estimulan las respuestas de los linfocitos T, porque los linfocitos T con receptores para estos péptidos fueron eliminados durante su maduración en el timo o porque los linfocitos han sido inactivados por el reconocimiento de los antígenos propios (véase capítulo 11). Las moléculas del CPH obtienen muestras tanto del espacio extracelular como del citosol de las células nucleadas, y esto es importante porque los microbios pueden residir en ambas localizaciones. Aun cuando los péptidos derivados de antígenos extraños (p. ej., microbianos) pueden no ser abundantes, estos antígenos extraños son reconocidos por el sistema inmunitario debido a la exquisita sensibilidad de los linfocitos T. Además, los microorganismos estimulan la expresión de coestimuladores sobre las CPA, que estimulan las respuestas de linfocitos T, asegurando así que los linfocitos T se activarán cuando haya microbios.

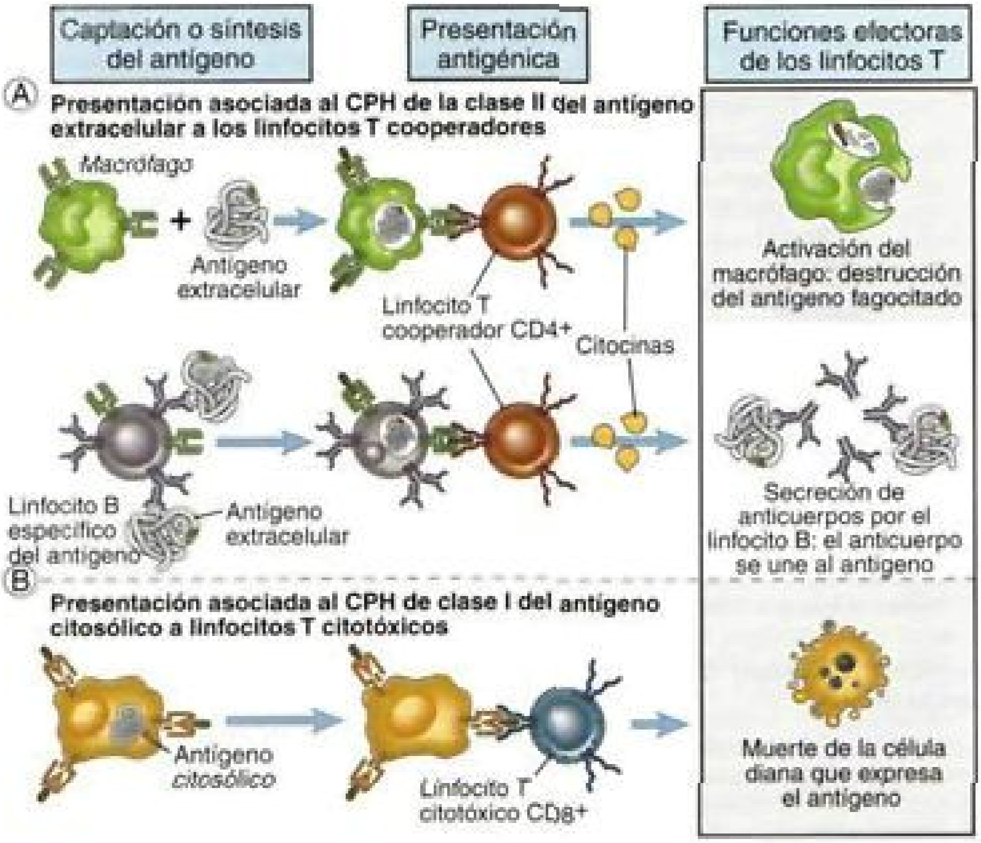

Captación o síntesis del antígeno
Presentación antigénica
Funciones efectoras de los linfocitos T
A
Presentación asociada al CPH de la clase II del antígeno extracelular a los linfocitos T cooperadores
Macrófago
+
Antígeno extracelular
Linfocito T cooperador CD4+
Citocinas
Activación del macrófago: destrucción del antígeno fagocitado
Linfocito B específico del antígeno
Antígeno extracelular
Secreción de anticuerpos por el linfocito B: el anticuerpo se une al antígeno
B
Presentación asociada al CPH de clase I del antígeno citosólico a linfocitos T citotóxicos
Antígeno citosólico
Linfocito T citotóxico CD8+
Muerte de la célula diana que expresa el antígeno

FIGURA 6-16 Presentación de antígenos extracelulares y citosólicos a diferentes subconjuntos de linfocitos T. A. Los antígenos extracelulares son presentados por macrófagos o linfocitos B a los linfocitos T cooperadores $CD4^+$, que activan a su vez a los macrófagos y los linfocitos B y eliminan los antígenos extracelulares. **B.** Los antígenos citosólicos son presentados *por células nucleadas a los LTC* $CD8^+$, que destruyen (lisan) las células que expresan antígenos.

Naturaleza de las respuestas de los linfocitos T

La expresión y las funciones de las moléculas del CPH determinan cómo responden los linfocitos T a diferentes tipos de antígenos y median sus funciones efectoras.

- ***La presentación de las proteínas endosómicas frente a las citosólicas por las vías del CPH de las clases II o I, respectivamente, determina qué subconjuntos de linfocitos T responderán a los antígenos que se encuentran en estos dos compartimientos de proteínas*** (figura 6-16). Los antígenos extracelulares acaban habitualmente en el compartimiento endosómico y activan los linfocitos T $CD4^+$ restringidos por la clase II debido a que las vías por las que se interiorizan las proteínas extracelulares convergen con la vía de expresión de la clase II. Estos linfocitos T $CD4^+$ actúan como cooperadores para estimular los mecanismos efectores, *como anticuerpos y fagocitos,* que sirven para eliminar los antígenos extracelulares. Por otro lado, los antígenos de síntesis endógena están presentes en el compartimiento citoplásmico de proteínas, donde son inaccesibles a los anticuerpos y los fagocitos. Estos antígenos citosólicos entran en la vía para cargar las moléculas de la clase I y activar los LTC $CD8^+$ restringidos por la clase I, que eliminan las células que producen los antígenos intracelulares. La expresión de moléculas de la clase I en todas las células nucleadas asegura que se puedan presentar los péptidos de prácticamente cualquier proteína intracelular para su reconocimiento por parte de los linfocitos T $CD8^+$. Así, los antígenos de microbios que residen en diferentes localizaciones celulares estimulan de manera efectiva las respuestas de linfocitos T que son más eficaces para eliminar ese tipo de microorganismo. Esto es especialmente importante porque los receptores del antígeno de los linfocitos T cooperadores y los LTC no pueden distinguir entre microbios extracelulares e intracelulares. Al secretar péptidos derivados de estos tipos de microbios, las moléculas del CPH guían estas subpoblaciones de linfocitos T para que respondan a los microorganismos que cada subconjunto puede combatir mejor.
- ***La especificidad distintiva de los linfocitos T por los antígenos unidos a células es esencial para sus funciones, que están mediadas en gran parte por interacciones que precisan un contacto intercelular directo y por citocinas que actúan a distancias cortas.*** Las CPA no sólo presentan antígenos a los linfocitos T, sino que también son dianas de las funciones efectoras de los linfocitos T (véase figura 6-16). Por ejemplo, los macrófagos con microbios fagocitados presentan antígenos microbianos a los linfocitos T $CD4^+$ *y los linfocitos T responden activando a los macrófagos* para que destruyan los microorganismos. Los linfocitos B que han unido específicamente y endocitado un antígeno proteínico presentan péptidos derivados de ese antígeno a los linfocitos T cooperadores y entonces los linfocitos T estimulan a los B para que sinteticen anticuerpos frente a esa proteína. Los linfocitos B y los macrófagos son dos de los principales tipos celulares que expresan genes del CPH de la clase II, que actúan como CPA para los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ y que concentran los efectos de los linfocitos T cooperadores en su vecindad inmediata. De manera similar, la presentación de péptidos asociados a la clase I permite que los LTC $CD8^+$ detecten y respondan a antígenos producidos en cualquier célula nucleada y que destruyan estas células. Volveremos a un análisis

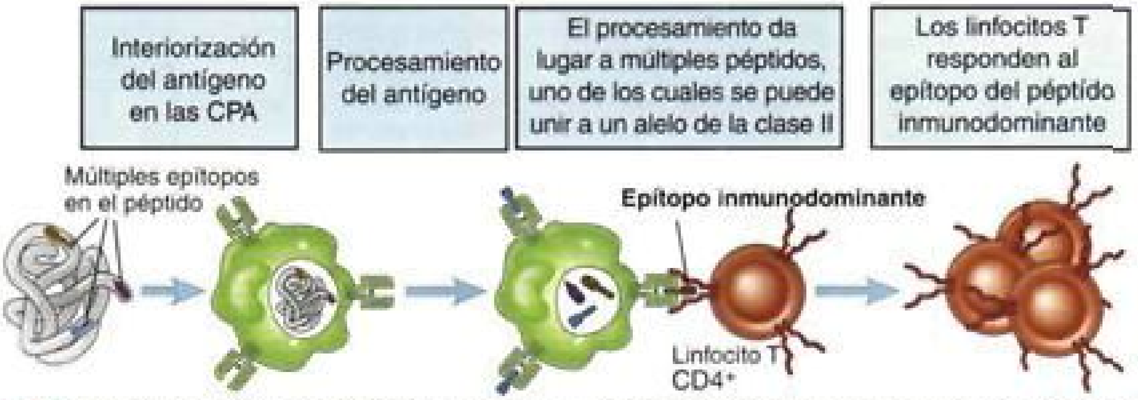

Interiorización del antígeno en las CPA
Procesamiento del antígeno
El procesamiento da lugar a múltiples péptidos, uno de los cuales se puede unir a un alelo de la clase II
Los linfocitos T responden al epítopo del péptido inmunodominante
Múltiples epítopos en el péptido
Epítopo inmunodominante
Linfocito T CD4+

FIGURA 6-17 Inmunodominancia de los péptidos. Los antígenos proteínicos se procesan para generar múltiples péptidos; los péptidos inmunodominantes son los que se unen mejor a las moléculas del CPH de las clases I y II que están dispobibles. La ilustración muestra un antígeno extracelular que genera un péptido de unión a la clase II, pero esto también se aplica a los péptidos de los antígenos citosólicos que son presentados por las células del CPH de la clase I. CPA, célula presentadora de antígenos.

más completo de estas interacciones de los linfocitos T con las CPA cuando comentemos las funciones efectoras de los linfocitos T en posteriores capítulos.

Inmunogenicidad de los antígenos proteínicos

Las moléculas del CPH determinan la inmunogenicidad de los antígenos proteínicos de dos maneras relacionadas.

- Los epítopos de las proteínas complejas que desencadenan con más probabilidad respuestas mediadas por linfocitos T son a menudo los péptidos que se generan mediante proteólisis en las CPA y que se unen con mayor avidez a las moléculas del CPH. Si se inmuniza a un individuo con un antígeno proteínico con múltiples determinantes, en muchos casos, la mayoría de los linfocitos T que responden serán específicos frente a una o varias secuencias lineales de aminoácidos del antígeno. Estas secuencias se denominan **epítopos inmunodominantes** o determinantes. Las proteasas que intervienen en el procesamiento del antígeno producen diversos péptidos a partir de estas proteínas naturales, y sólo algunos de estos péptidos poseen las características que les permiten unirse a las moléculas del CPH presentes en cada persona (figura 6-17).
  - En ratones H-2^k inmunizados con el antígeno de la lisozima del huevo de gallina (LHG), una elevada proporción de los linfocitos T específicos frente a la LHG son específicos frente a un epítopo formado por los aminoácidos 52-62 de la LHG asociados con la molécula de la clase II I-A^k. Esto es así porque el péptido la LHG (52-62) se une a I-A^k mejor que otros péptidos de LHG. *In vitro*, si las CPA que expresan I-A^k se incuban con LHG, hasta el 20% de las moléculas de I-A^k puede cargarse sólo con este péptido. Por tanto, el péptido 52-62 es el epítopo inmunodominante de la LHG en los ratones H-2^k. Este método se ha utilizado para identificar los epítopos inmunodominantes de muchos otros antígenos proteínicos. En ratones consanguíneos infectados por un virus, como el de la coriomeningitis linfocítica, todos los linfocitos T específicos frente al virus que se activan pueden ser específicos frente a tan sólo 2 o 3 péptidos víricos que se reconocen asociados a uno de los alelos heredados de la clase I. De manera similar, en seres humanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, cada paciente presenta linfocitos T que reconocen un pequeño número de epítopos víricos. Se ha constatado este mismo fenómeno con muchos virus y bacterias intracelulares. Estos resultados suponen que incluso los microbios complejos producen muy pocos péptidos capaces de unirse a cualquier molécula alélica del CPH.

  Es importante definir la base estructural de la inmunodominancia, porque puede permitir la manipulación eficiente del sistema inmunitario con péptidos sintéticos. Una aplicación de este conocimiento es el diseño de vacunas. Por ejemplo, se podría analizar una proteína vírica en busca de la presencia de secuencias de aminoácidos que podrían formar epítopos inmunodominantes típicos capaces de unirse a las moléculas del CPH con una afinidad elevada. Los péptidos sintéticos que contienen estos epítopos pueden ser vacunas eficaces para desencadenar respuestas mediadas por linfocitos T contra el péptido vírico que se expresa en una célula infectada. Por el contrario, algunos individuos no responden a las vacunas (como la vacuna con el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B), probablemente porque sus moléculas HLA no se pueden unir a los péptidos principales del antígeno y presentarlos.

- La expresión de alelos concretos del CPH de la clase II en un individuo determina su capacidad para responder a antígenos concretos. El fenómeno de reactividad inmunitaria controlada por mecanismos génicos se introdujo en el capítulo 5. Ahora sabemos que los genes de la respuesta inmunitaria (Ir) que controlan las respuestas mediadas por anticuerpos son los genes estructurales del CPH de la clase II. Influyen en la reactividad inmunitaria porque diversas moléculas alélicas del CPH de la clase II difieren en su capacidad para unirse a diferentes péptidos antigénicos y, por tanto, para estimular linfocitos T cooperadores específicos.
  - Los ratones H-2^k responden a la LHG (52-62), mientras que los ratones H-2^d no responden a este epítopo. Experimentos con diálisis en equilibrio han demostrado que la LHG (52-62) se une a las moléculas de I-A^k, pero no a las de I-A^d. El análisis cristalográfico con rayos X de los complejos péptido-CPH muestra que el péptido LHG (52-62) se une de manera estrecha a los lugares de fijación a los péptidos de la molécula de I-A^k (véase capítulo 5, figura 5-8C). Estudios de modelización indican que el pépti-

do LHG (52-62) no se puede unir estrechamente al sitio de la molécula de I-A^d (que tiene aminoácidos distintos en el lugar de fijación de los que presenta I-A^k). Esto explica por qué el ratón H-2^d no responde a este péptido. Se han obtenido resultados análogos con otros muchos péptidos.

Los conceptos de inmunodominancia y reactividad inmunitaria controlada por mecanismos génicos se basan en gran medida en estudios realizados con antígenos peptídicos simples y con ciertas cepas consanguíneas homocigotas de ratones, ya que en estos casos pocas moléculas del CPH presentan un número limitado de epítopos, lo que hace que el análisis sea sencillo. Sin embargo, los mismos principios también se aplican a la comprensión de las respuestas a antígenos proteínicos complejos con múltiples determinantes en especies no consanguíneas. Es probable que la mayoría de los individuos exprese al menos una molécula del CPH capaz de unirse al menos a un determinante de una proteína compleja, de modo que todos los individuos responderán a estos antígenos complejos. Como ya se dijo en el capítulo 5, la necesidad de todas las especies de producir moléculas del CPH capaces de fijarse a muchos péptidos diferentes puede constituir la presión evolutiva para mantener el polimorfismo del CPH.

PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS LIPÍDICOS POR LAS MOLÉCULAS CD1

Una excepción a la regla de que los linfocitos T sólo pueden ver péptidos es el reconocimiento de los antígenos lipídicos y glucolipídicos por una población numéricamente escasa de linfocitos T denominados linfocitos T NK. Estos linfocitos tienen muchas propiedades poco habituales, como la expresión de marcadores que son característicos tanto de los linfocitos T como de los linfocitos NK y la escasa diversidad de sus receptores del antígeno (véase capítulo 8). Los linfocitos T NK reconocen los lípidos y glucolípidos presentados por la molécula del CPH «no clásica» similar a la de la clase I denominada CD1. Hay varias proteínas CD1 que se expresan en seres humanos y en ratones. Aunque sus vías de tráfico intracelular difieren de formas sutiles, todas las moléculas CD1 se unen a los lípidos y los presentan de una forma exclusiva. Las moléculas CD1 recién sintetizadas se unen a los lípidos celulares y los transportan hasta la superficie celular. Desde aquí, los complejos CD1-lípido son endocitados hacia los endosomas o los lisosomas, donde los lípidos que se han ingerido desde el entorno externo son captados y los nuevos complejos CD1-lípido vuelven a la superficie celular. Así, las moléculas CD1 han adquirido los antígenos lipídicos durante el reciclado y presentan estos antígenos sin un procesamiento aparente. Los linfocitos T NK que reconocen los antígenos lipídicos pueden participar en la defensa contra los microbios, especialmente las micobacterias (que son ricas en componentes lipídicos).

RESUMEN

- Los linfocitos T sólo reconocen antígenos en forma de péptidos mostrados por los productos de los genes del CPH propio en la superficie de las CPA. Los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores reconocen antígenos asociados a los productos del gen del CPH de la clase II (reconocimiento restringido por el CPH de la clase II), mientras que los LTC $CD8^+$ reconocen antígenos que se asocian a productos del gen de la clase I (reconocimiento restringido por el CPH de la clase I).

- Las CPA especializadas, tales como las células dendríticas, macrófagos y los linfocitos B, captan antígenos proteínicos extracelulares, los interiorizan y procesan y presentan péptidos asociados a la clase II a los linfocitos T $CD4^+$. Las células dendríticas son las CPA más eficientes para iniciar respuestas primarias mediante la activación de linfocitos T vírgenes, en tanto que los macrófagos y los linfocitos B presentan antígenos a los linfocitos T cooperadores diferenciados en la fase efectora de la inmunidad celular y en la respuesta inmunitaria humoral, respectivamente. Todas las células nucleadas pueden presentar péptidos asociados a la clase I, derivados de proteínas citosólicas como antígenos víricos y tumorales, a los linfocitos T $CD8^+$.

- El procesamiento del antígeno consiste en la conversión de proteínas originales en péptidos asociados al CPH. Este proceso consta de la introducción de antígenos proteínicos exógenos en el interior de las CPA o la síntesis de antígenos en el citosol, la degradación proteolítica de esas proteínas en péptidos, la unión de los péptidos a las moléculas del CPH y la presentación de los complejos péptido-CPH en la superficie de las CPA para que sean reconocidos por los linfocitos T. Por tanto, las proteínas tanto extracelulares como intracelulares se muestrean mediante estas vías de procesamiento del antígeno y las moléculas del CPH presentan péptidos derivados de proteínas normales propias y de proteínas extrañas para permitir la vigilancia por parte de los linfocitos T.

- Para la presentación de antígenos asociada a la clase II, se interiorizan proteínas extracelulares en endosomas, donde esas proteínas se escinden mediante proteólisis por enzimas que actúan a pH ácido. Las moléculas del CPH de la clase II recién sintetizadas asociadas a I_i se transportan desde el RE a las vesículas endosómicas. Aquí, la I_i se degrada proteolíticamente y la molécula DM elimina un pequeño péptido residual del I_i, denominado CLIP, del sitio de unión peptídica de la molécula del CPH. Los péptidos que se generan a partir de las proteínas extracelulares se unen entonces a los lugares libres de la molécula del CPH de la clase II y el complejo trimérico (cadenas α y β del CPH de la clase II y péptido) se desplaza hacia la superficie celular, donde se presenta.

- Para la presentación del antígeno asociada a la clase I, se degradan mediante proteólisis las proteínas citosólicas en el proteasoma, lo que da lugar a péptidos con características que les permiten unirse a moléculas de la clase I. Estos péptidos se transportan del citoplasma hacia el RE mediante un transportador dependiente de ATP denominado TAP. Los dímeros CPH de la clase I-β_2-microglobulina recién sintetizados en el RE se unen al complejo TAP y reciben péptidos transportados hacia el interior del RE. Los complejos estables formados por moléculas del CPH de la clase I y los péptidos unidos salen del RE a través del complejo de Golgi, hacia la superficie celular.

- Estas vías de presentación del antígeno restringida por el CPH aseguran que se analice la mayoría de las células corporales en busca de la posible presencia de antígenos extraños. Estas vías también aseguran que las proteínas de los microbios extracelulares originen de manera preferente péptidos que se unan a las moléculas del CPH de la clase II para su reconocimiento por los linfocitos T cooperadores $CD4^+$, que activan mecanismos efectores que eliminan los antígenos extracelulares. Por otro lado, las proteínas sintetizadas por los microbios intracelulares (citosólicos) dan lugar a péptidos unidos a las moléculas del CPH de la clase I para su reconocimiento por los LTC $CD8^+$, que erradican las células que albergan infecciones intracelulares. La inmunogenicidad de los antígenos proteínicos extraños depende de la capacidad de las vías de procesamiento del antígeno para generar péptidos a partir de estas proteínas que se unan a las moléculas del CPH propio.

Bibliografía seleccionada

Ackerman AL, and P Cresswell. Cellular mechanisms governing cross-presentation of exogenous antigens. Nature Immunology 5:678-684, 2004.

Brigl M, and MB Brenner. CD1: antigen presentation and T cell function. Annual Review of Immunology 22:817-890, 2004.

Bryant PW, AM Lennon-Dumenil, E Fiebiger, C Lagaudriere-Gesbert, and HL Ploegh. Proteolysis and antigen presentation by MHC class II molecules. Advances in Immunology 80:71-114, 2002.

Chapman HA. Endosomal proteases in antigen presentation. Current Opinion in Immunology 18:78-84, 2006.

Colonna M, G Trinchieri, and Y-J Liu. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. Nature Immunology 5:1219-1226, 2004.

Germain RN, and MK Jenkins. In vivo antigen presentation. Current Opinion in Immunology 16:120-125, 2004.

Guemonprez P, J Valladeu, I Zitvogel, C Thery, and S Amigorena. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. Annual Review of Immunology 20:621-667, 2002.

HeathVVR, and FR Carbone. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. Annual Review of Immunology 19:47-61, 2001.

Hewitt EMT. The MHC class I antigen presentation pathway: strategies for viral immune evasion. Immunology 110: 163-169,2003.

Honey K, and AY Rudensky. Lysosomal cysteine proteases regulate antigen presentation. Nature Reviews Immunology 3:472-482, 2003.

Kloetzel PM. The proteasome and MHC class I antigen processing. Biochimica et Biophysica Acta 1695:225-233, 2004.

Moody DB, and SA Porcelli. Intracellular pathways of CD1 antigen presentation. Nature Reviews Immunology 3:11-22, 2003.

Moser M. Dendritic cells in immunity and tolerance: do they display opposite functions? Immunity 19:5-8, 2003.

Randolph GJ, V Angeli, and MA Swartz. Dendritic cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. Nature Reviews Immunology 5:617-628, 2005.

Reis e Sousa C. Dendritic cells in a mature age. Nature Reviews Immunology 6:476-483, 2006.

Rock KL, IA York, and AL Goldberg. Post-proteasomal antigen processing for major histocompatibility class I presentation. Nature Immunology 5:670-677, 2004.

Shortman K, and Y-J Liu. Mouse and human dendritic cell subtypes. Nature Reviews Immunology 2:151-161, 2003.

Stern LJ, I Potolicchio, and I Santambrogio. MHC Class II compartment subtypes: structure and function. Current Opinion in Immunology 18:64-69, 2006.

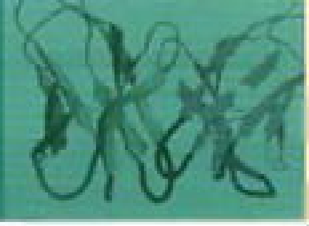
Trombetta ES, and I Mellman. Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo. Annual Review of Immunology 23:975-1028, 2005.

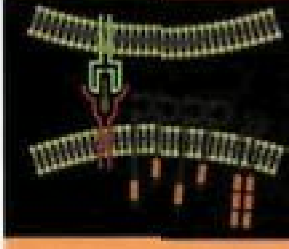
Watts C. The exogenous pathway for antigen presentation on major histocompatibility complex class II and CD1 molecules. Nature Immunology 5:685-692, 2004.

Yewdell JW, and JR Bennink. Immunodominance in major histocompatibility class I-restricted T lymphocyte responses. Annual Review of Immunology 17:51-88, 1999.

Yewdell JW, and SM Haeryfar. Understanding presentation of viral antigens to $CD8^+$ T cells in vivo: the key to rational vaccine design. Annual Review of Immunology 23:651-682, 2005.

Capítulo 7





RECEPTORES DEL ANTÍGENO Y MOLÉCULAS ACCESORIAS DE LOS LINFOCITOS T

RLT αβ para antígenos peptídicos asociados al CPH, 138
  Estructura del RLT αβ, 139
  Función del RLT αβ en el reconocimiento de los antígenos peptídicos asociados al CPH, 140

Proteínas CD3 y ζ del complejo RLT, 142
  Estructura y asociación de las proteínas CD3 y ζ, 142
  Funciones de las proteínas CD3 y ζ, 143

Receptores del antígeno de los linfocitos T γδ, 144

Receptores del antígeno de los linfocitos T NK, 144

Correceptores y receptores coestimuladores de los linfocitos T, 145

CD4 y CD8: correceptores implicados en la activación de los linfocitos T restringida por el CPH, 145
  Estructura de CD4 y CD8, 145
  Funciones de CD4 y CD8, 145

Receptores coestimuladores e inhibidores de la familia CD28, 146

CD2 y la familia de receptores coestimuladores SLAM, 147

Otras moléculas accesorias de los linfocitos T, 148

Resumen, 148

Los linfocitos T responden a fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos que les son presentados por células presentadoras de antígenos (CPA). La iniciación de estas respuestas requiere el reconocimiento específico del antígeno por los linfocitos T, la adhesión estable de los linfocitos T a las CPA y la transducción de señales activadoras a los linfocitos T. Cada uno de estos acontecimientos está mediado por distintos conjuntos de moléculas presentes en la superficie de los linfocitos T (figura 7-1). En este capítulo describimos las moléculas que intervienen en el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, su adhesión y transmisión de señales. Las moléculas que participan en la adhesión de los linfocitos T a las CPA se han descrito en el capítulo 3.

Los linfocitos T tienen una especificidad doble: reconocen aminoácidos polimorfos de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) propio, lo que justifica su restricción por el CPH, y también reconocen aminoácidos de *antígenos peptídicos que les muestran estas moléculas del* CPH, lo que es responsable de su especificidad. Como se ha comentado en los capítulos 5 y 6, las moléculas del CPH y los péptidos forman complejos sobre la superficie de las CPA. El receptor que reconoce estos complejos péptido-CPH se denomina **receptor de los linfocitos T** (RLT). El RLT es un receptor con una distribución clonal, lo que significa que los clones de linfocitos T con diferentes especificidades expresan RLT diferentes. Las señales bioquímicas que desencadenan el reconocimiento del antígeno en los linfocitos T son transducidas no por el propio RLT, sino por proteínas invariables denominadas CD3 y ζ, que están unidas de manera no covalente al receptor del antígeno para formar el **complejo RLT**. Por tanto, en los linfocitos T y, como se verá en el capítulo 10, también en los linfocitos B, el reconocimiento del antígeno y la transmisión de señales están asignados a dos conjuntos de moléculas: un receptor del antígeno sumamente variable (el RLT en los linfocitos T y las inmunoglobulinas [Ig] de membrana en los linfocitos B) e invariables proteínas transmisoras de señales (cadenas CD3 y ζ en los linfocitos T e Igα e Igβ en los linfocitos B) (figura 7-2). El receptor de los linfocitos T no sólo participa en la activación de los linfocitos T maduros que

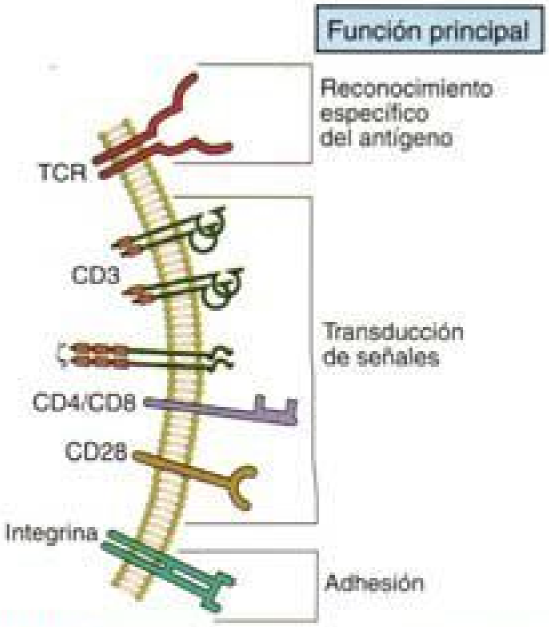


FIGURA 7-1 Receptores de linfocitos T y moléculas accesorias. Se muestran las principales proteínas de membrana de los linfocitos T que intervienen en el reconocimiento del antígeno y en las respuestas frente a ellos. Las funciones de estas proteínas pertenecen a tres grupos: reconocimiento del antígeno, transducción de señales y adhesión.

entran en contacto con antígenos, sino que este receptor y un receptor relacionado, denominado receptor del linfocito pre-T (véase capítulo 8), tiene funciones importantes durante el desarrollo de los linfocitos T.

Los linfocitos T también expresan otros receptores de membrana que no reconocen antígenos, aunque sí participan en las respuestas frente a ellos; se denominan de manera colectiva **moléculas accesorias.** La función fisiológica de algunas moléculas accesorias consiste en facilitar la transmisión de señales por el complejo RLT, mientras que otras proporcionan «segundas señales» para activar completamente a los linfocitos T. Otras moléculas accesorias actúan como moléculas de adhesión para estabilizar la unión de los linfocitos T a las CPA, permitiendo así que el RLT esté unido al antígeno el tiempo suficiente para transducir las señales necesarias. Las moléculas de adhesión también regulan la migración de los linfocitos T a los lugares en que se localizan y responden a los antígenos, como se señala en el capítulo 3. Además de mediar la unión firme, la mayoría de las moléculas de adhesión inician la transmisión de señales y participan en la formación de «sinapsis inmunitarias» entre los linfocitos T y las CPA (capítulo 9).

Con estos antecedentes, se va a proceder a describir las moléculas de membrana de los linfocitos T que se precisan para el reconocimiento del antígeno y la iniciación de las respuestas funcionales. La evaluación de los linfocitos T se analiza en el capítulo 8 y la biología y bioquímica de las respuestas de linfocitos T frente a los antígenos se exponen en el capítulo 9.

RLT αβ PARA ANTÍGENOS PEPTÍDICOS ASOCIADOS AL CPH

El RLT se descubrió a principios de los años ochenta, aproximadamente al mismo tiempo que se definía la estructura de los complejos CPH-péptido. Se utilizaron varios métodos diferentes para identificar molecularmente el RLT (cuadro 7-1). Un método se basaba en la identificación de los genes que se expresaban sólo en los linfocitos T y que también se podía mostrar que habían experimentado recombinación específicamente en estas células. El primer gen que se identificó de esta forma era homólogo a los genes de las inmunoglobulinas. En otro método se generaron poblaciones clonales de linfocitos T y se identificaron anticuerpos monoclonales que reconocían clones específicos. Estos anticuerpos específicos de clonotipo identificaron el RLT. Estos primeros estudios han culminado con el análisis cristalográfico de rayos X de los RLT y, de forma más informativa, de los complejos trimoleculares de las moléculas del CPH, los péptidos unidos y los RLT específicos. Como veremos en el apartado siguiente, sobre la base de estos análisis actualmente conocemos de forma precisa las características estructurales del reconocimiento del antígeno por el RLT. Se han identificado mediante estudios bioquímicos y clonación molecular los componentes del complejo del RLT, además del propio RLT.

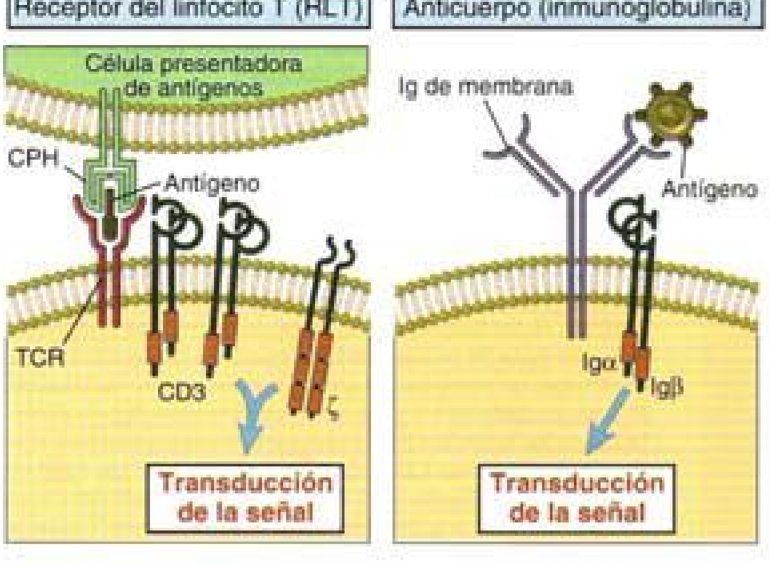


FIGURA 7-2 Funciones de reconocimiento del antígeno y de transmisión de señales de los receptores del antígeno de los linfocitos. Las funciones de reconocimiento del antígeno y transmisión de señales de los receptores del antígeno están mediadas por proteínas diferentes al complejo del receptor del antígeno. Cuando el RLT o las moléculas de Ig reconocen los antígenos, se liberan señales hacia los linfocitos mediante proteínas asociadas a los receptores del antígeno. Los receptores del antígeno y sus proteínas transmisoras de señales unidas forman los complejos de los receptores de linfocitos T y B. Obsérvese que se muestran receptores del antígeno individuales reconociendo antígenos, pero la transmisión de señales requiere el establecimiento de entrecruzamientos entre dos o más receptores mediante la fijación a moléculas antigénicas adyacentes.

Cuadro 7-1 ■ EN PROFUNDIDAD: IDENTIFICACIÓN DEL RLT

Para identificar el RLT frente a antígenos peptídicos asociados al CPH fue necesario obtener poblaciones de linfocitos T monoclonales en los que todas las células expresaran el mismo RLT. Las primeras poblaciones que se utilizaron para estudiar las proteínas del RLT fueron tumores derivados de los linfocitos T. Posteriormente se desarrollaron métodos para propagar *in vitro* poblaciones de linfocitos T monoclonales, tales como hibridomas T-T y clones de linfocitos T específicos frente al antígeno. Las primeras técnicas para purificar las moléculas del RLT con el fin de realizar estudios bioquímicos se basaban en la producción de anticuerpos específicos fren*te a determinantes característicos (idiotípicos) de los receptores* del antígeno de una población clonal de linfocitos T. Se aislaron los receptores del antígeno utilizando esos anticuerpos y la secuenciación de aminoácidos limitada de estas proteínas receptoras indicó que los RLT tenían una estructura homólogos a las moléculas de Ig y que contenían regiones sumamente variables que diferían de un clon a otro. Sin embargo, los estudios de secuenciación proteínica no revelaron la estructura de todo el RLT.

El avance decisivo procedió de los intentos de clonar los genes que codifican los RLT, y esto se consiguió antes de que se definiera totalmente la estructura de las proteínas. La estrategia para identificar los genes del RLT se basó en el conocimiento de los genes de las Ig. Se escogieron tres criterios que se debían cumplir para considerar que esos genes eran los del RLT: 1) estos genes se expresarían de manera exclusiva en los linfocitos T, 2) sufrirían reordenamientos somáticos durante el desarrollo de los linfocitos T (al igual que los genes de las Ig durante el desarrollo de los linfocitos B; véase capítulo 8), y 3) serían homólogos a los genes de Ig. Un método que se utilizó para identificar los genes del RLT fue la hibridación sustractiva, dirigida a identificar genes específicos de los linfocitos. En este método se prepara ADN complementario (ADNc) a partir del ARNm de los linfocitos T y se hibrida con el ARNm de los linfocitos B. Todos los ADNc que son comunes a los linfocitos T y B se hibridan con el ARNm y se pueden eliminar mediante varias técnicas de separación. Los ADNc que quedan son exclusivos de los linfocitos T. Se comprobó que algunos de los genes que contiene esta genoteca de ADNc específica de los linfocitos T tenían una secuencia homóloga a los genes de las Ig, y la hibridación mediante el método *Southern* demostró que estos genes presentaban una estructura diferente en los linfocitos no T respecto a los linfocitos T. Esta diferencia de estructura en los linfocitos en comparación con las células diferentes a los linfocitos era una característica conocida de los genes de las Ig (véase capítu*lo 8) e indicó que los genes de los linfocitos T que se habían* encontrado codificaban receptores del antígeno que tenían una distribución clonal en los linfocitos T y que sólo sufrían reordenamientos somáticos en las células de estirpe T. Además, las secuencias predichas de aminoácidos de las proteínas codificadas por estos genes concordaban con las secuencias parciales obtenidas mediante proteínas probablemente correspondientes al del RLT purificadas con anticuerpos antidiotípicos específicos frente al RLT. Otros investigadores descubrieron los genes del RLT en una genoteca de genes de linfocitos T (sin hibridación sustractiva) basándose únicamente en los criterios mencionados antes.

La clonación molecular del RLT fue un logro histórico que llegó poco después del análisis estructural detallado de las moléculas del CPH y ofreció la base estructural para comprender cómo los linfocitos T reconocen los complejos péptido-CPH. La capacidad para expresar el RLT de maneras que permitían separarlo de las membranas celulares solubilizadas fue clave para la cristalización de los RLT unidos a los complejos péptido-CPH. Estos avances han revolucionado nuestra comprensión del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T y han abierto el camino para muchas técnicas importantes, incluida la expresión de RLT con especificidades conocidas en animales transgénicos. Nos referiremos a estos métodos de análisis de las respuestas inmunitarias en numerosos capítulos posteriores.

Estructura del RLT αβ

El receptor del antígeno de los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ y de los linfocitos T citotóxicos (LTC) $CD8^+$ restringidos por el CPH es un heterodímero que está formado por dos cadenas polipeptídicas transmembranarias, denominadas α y β, unidas de forma covalente entre sí mediante puentes disulfuro (figura 7-3). (Otro tipo menos frecuente de RLT, que se encuentra en un pequeño subconjunto de linfocitos T, está formado por cadenas γ y δ y se analiza más tarde.) *Cada cadena α y β está constituida por un dominio variable* (V) N-terminal parecido al de la Ig, un dominio constante (C) similar al de la Ig, una región transmembranaria hidrófoba y una pequeña región citoplásmica. Por tanto, la porción extracelular del heterodímero αβ es estructuralmente semejante al fragmento de unión al antígeno (Fab) de una molécula de Ig, que está compuesto de las regiones V y C de una cadena ligera y la región V y una región C de una cadena pesada (véase capítulo 4).

Las regiones V de las cadenas α y β del RLT contienen pequeñas secuencias de aminoácidos en las que se concentra la variabilidad existente entre diferentes RLT, y estas forman las regiones hipervariables o regiones determinantes de la complementariedad (CDR). Tres CDR de la cadena α se encuentran yuxtapuestas a tres regiones similares de la cadena β para formar la parte del RLT que reconoce de manera específica los complejos péptido-CPH (y que se describe en la siguiente sección). El dominio V de la cadena β contiene una cuarta región hipervariable que no parece participar en el reconocimiento del antígeno, aunque es el punto de unión de los productos microbianos denominados superantígenos (véase capítulo 15, cuadro 15-2). Todas las cadenas del RLT, al igual que las cadenas pesadas y ligeras de las Ig, están codificadas *por múltiples segmentos génicos que sufren reordenamientos* somáticos durante la maduración de los linfocitos T (véase capítulo 8). En las cadenas α y β del RLT, las terceras regiones hipervariables se componen de secuencias codificadas por los segmentos génicos V y J (*joining*, unión) (en la cadena α) o los segmentos V, D (diversidad) y J (en la cadena β). Estas regiones CDR3 también contienen secuencias que son codificadas por diferentes tipos de adiciones de nucleótidos, las denominadas regiones N y nucleótidos P (véase capítulo 8). Por consiguiente, la mayor parte de la variabilidad de las secuencias de los RLT se concentra en las CDR3.

Las regiones C de las cadenas α y β se continúan con pequeñas regiones bisagra, que contienen cisteínas que

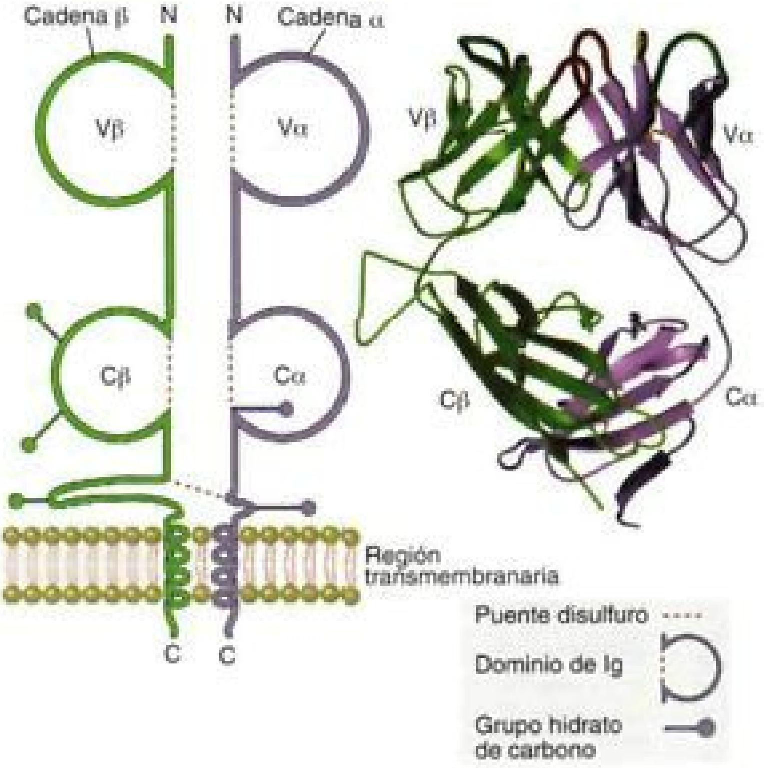


FIGURA 7-3 **Estructura del receptor de los linfocitos T.** El diagrama esquemático del RLT αβ *(izquierda)* muestra los dominios de un RLT típico específico frente a un complejo péptido-CPH. La porción de unión al antígeno del RLT está formada por los dominios V_α y V_β. El diagrama de cintas *(derecha)* muestra la estructura de la porción extracelular de un RLT según revela la cristalografía con rayos X. Los bucles del segmento hipervariable que forman el punto de unión péptido-CPH están en la parte superior. (Adaptado de Bjorkman PJ. MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions. Cell 89:167-170, 1997. Copyright Cell Press.)

contribuyen a formar un puente disulfuro que une sus cadenas. La bisagra se sigue de las porciones transmembranarias hidrófobas, una de cuyas características infrecuentes es la presencia de aminoácidos con cargas positivas, tales como una lisina (en la cadena α) y una lisina y arginina (en la cadena β). Estos aminoácidos interaccionan con los aminoácidos con cargas negativas que existen en las porciones transmembranarias de otros polipéptidos (CD3 y ζ) que forman el complejo RLT. Tanto las cadenas α como las β tienen colas citoplásmicas carboxi terminales con una longitud de 5 a 12 aminoácidos. Al igual que las Ig de membrana de los linfocitos B, estas regiones citoplásmicas son demasiado pequeñas para transducir señales y las moléculas que se asocian físicamente al RLT cumplen las funciones de transducción de señales.

Los RLT y las moléculas de Ig tienen estructuras similares, pero también hay algunas diferencias significativas entre estos dos tipos de receptores del antígeno (tabla 7-1). El RLT no se produce en una forma secretada y no realiza funciones efectoras por sí mismo. Por otro lado, al unirse a los complejos péptido-CPH, el complejo RLT inicia señales que activan las funciones efectoras de los linfocitos T. Asimismo, a diferencia de las Ig, las cadenas del RLT no experimentan cambios en la expresión de la región C (es decir, cambio de isotipo) ni maduración de la afinidad durante la diferenciación de los linfocitos T.

Función del RLT αβ en el reconocimiento de los antígenos peptídicos asociados al CPH

El reconocimiento de los complejos péptido-CPH está mediado por las CDR formadas por las cadenas α y β del RLT. Diversos tipos de experimentos han confirmado de manera definitiva que las cadenas α y β forman un solo receptor heterodimérico, que es responsable tanto de la especificidad del antígeno (peptídica) como de la restricción por el CPH de un linfocito T.

- Líneas clonadas de linfocitos T con diferentes especificidades peptídicas y restricciones por el CPH difieren en las secuencias de las regiones V de las cadenas α y β.
- Los genes α y β del RLT se pueden aislar a partir de un clon de linfocitos T con una especificidad peptídica y de CPH determinadas. Cuando estos genes se expresan en *otros linfocitos T mediante transfección,* confieren a las células receptoras la especificidad peptídica y la restricción por el CPH del clon original del que se aislaron. Ninguna cadena aislada del RLT es adecuada para permitir un reconocimiento específico de los complejos péptido-CPH.
- Para crear ratones transgénicos que expresan un RLT con una determinada especificidad antigénica y una determinada restricción por el CPH, es necesario expresar las cadenas α y β del RLT como transgenes.

El punto de unión al antígeno del RLT es una superficie plana formada por las CDR de las cadenas α y β (figura 7-4). Esto recuerda a la superficie de unión del antígeno de las moléculas de anticuerpos, que está formada por las regiones V de las cadenas pesadas y ligeras (véase capítulo 4, figura 4-5). En las estructuras de los RLT que se han analizado en detalle, el RLT contacta con el complejo péptido-CPH con una orientación diagonal, ajustándose entre los puntos superiores de las hélices α del CPH. En general, los bucles CDR1 de las cadenas α y β del RLT están colocados sobre los extremos del péptido unido, los bucles CDR2 sobre las héli-

Tabla 7-1. Propiedades del receptor del antígeno de los linfocitos: receptores de linfocitos T e inmunoglobulinas

	Receptor del linfocito T (RLT)	**Inmunoglobulina (Ig)**
Componentes	Cadenas α y β	Cadenas pesadas y ligeras
Número de dominios de Ig	Un dominio V y un dominio C en cada cadena	Cadena pesada: un dominio V y tres o cuatro dominios C Cadena ligera: un dominio V y un dominio C
Número de CDR	Tres en cada cadena para la unión al antígeno; cuarta región hipervariable en la cadena β (función desconocida)	Tres en cada cadena
Moléculas de transmisión de señales asociadas	CD3 y ζ	Igα y Igβ
Afinidad por el antígeno (K_d)	10^{-5}–10^{-7} M	10^{-7}–10^{-11} M (Ig secretada)
Cambios tras la activación celular		
Producción de la forma secretada	No	Sí
Cambio de isotipo	No	Sí
Mutaciones somáticas	No	Sí

Abreviaturas: C, constante; CDR, región determinante de la complementariedad; K_d, constante de disociación; V, variable.

ces de la molécula del CPH y el bucle CDR3 sobre el centro del péptido asociado al CPH. Un resultado sorprendente de estos análisis estructurales es que las cadenas laterales de sólo uno o dos aminoácidos del péptido unido al CPH hacen contacto con el RLT. Esta es la prueba estructural de la notable capacidad de los linfocitos T para distinguir entre diversos antígenos basándose en diferencias de muy pocos aminoácidos. Se debe recordar que los análisis mutacionales de péptidos que se describieron en el capítulo 5 también confirmaron que muy pocos aminoácidos del péptido son responsables de la especificidad del reconocimiento del antígeno por los linfocitos T (véase figura 5-8C).

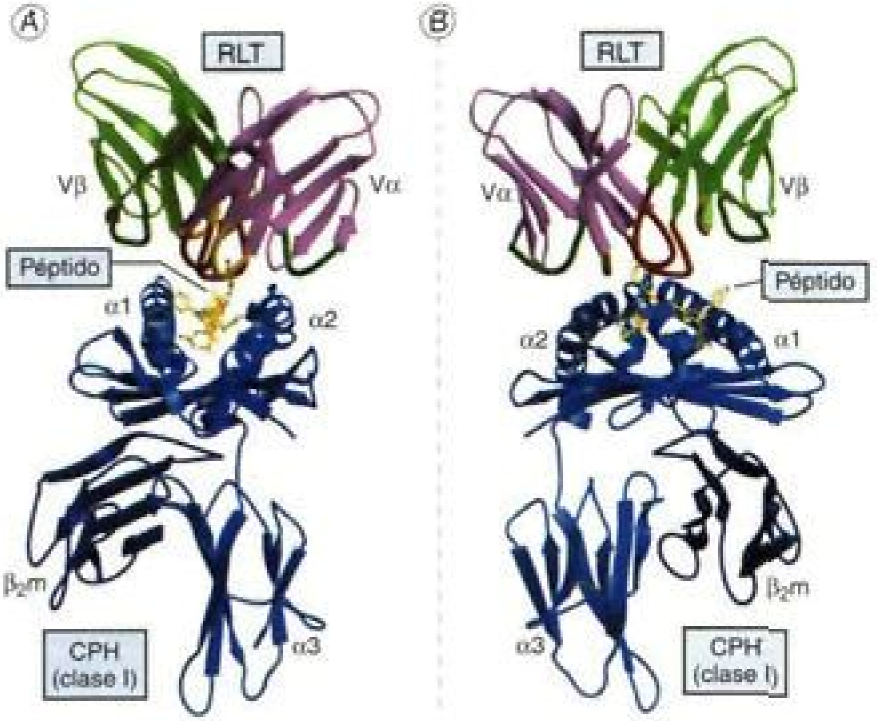


FIGURA 7-4 Unión de un RLT a un complejo péptido-CPH. Se muestra la interacción de los dominios V de un RLT con una molécula del CPH de la clase I humana, HLA-A2, que presenta un péptido vírico (en amarillo). **A** es una visión frontal y **B** es una visión lateral de la estructura obtenida mediante cristalografía con rayos X del complejo trimolecular CPH-péptido-RLT. (Tomado de Bjorkman PJ. MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions. Cell 89:167–170, 1997. Copyright Cell Press.)

La afinidad del RLT por los complejos péptido-CPH es baja, mucho menor que la de la mayoría de los anticuerpos (véase capítulo 4, tabla 4-1). En los pocos linfocitos que se han analizado con detalle, la constante de disociación (K_d) de las interacciones del RLT con los complejos péptido-CPH varía entre $\sim 10^{-5}$ y $\sim 10^{-7}$ M. Esta afinidad baja de la unión antigénica específica es la razón probable de que hagan falta moléculas accesorias para estabilizar la adhesión de los linfocitos T a las CPA, permitiendo así que se inicien las respuestas biológicas. La transmisión de señales por el complejo RLT parece precisar una unión prolongada o repetida de los complejos péptido-CPH, que también favorece la adhesión estable entre los linfocitos T y las CPA. El RLT y las moléculas accesorias de la membrana plasmática de los linfocitos T se mueven de manera coordinada con sus ligandos sobre la membrana de las CPA para formar una estructura supramolecular transitoria que se ha denominado **sinapsis inmunitaria.** La formación de esta sinapsis regula la transducción de señales mediada por el RLT. Se volverá a analizar la transducción de señales por el complejo RLT y la función de la sinapsis en el capítulo 9.

PROTEÍNAS CD3 Y ζ DEL COMPLEJO RLT

Las proteínas CD3 y ζ se asocian de forma no covalente al heterodímero αβ del RLT y, cuando el RLT reconoce antígenos, estas proteínas asociadas transducen las señales que provocan la activación de los linfocitos T. Los componentes del complejo RLT se ilustran en la figura 7-5 y se enumeran en la tabla 7-1. La molécula CD3 está formada realmente por tres proteínas que se designan CD3 γ, δ y ε. Las proteínas CD3 y la cadena ζ son idénticas en todos los linfocitos T independientemente de su especificidad, lo que es compatible con su función en la transmisión de señales y no en el reconocimiento del antígeno.

Estructura y asociación de las proteínas CD3 y ζ

Las proteínas CD3 se identificaron antes que el heterodímero αβ mediante la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los linfocitos T, mientras que la cadena ζ se identificó más tarde mediante coinmunoprecipitación con proteínas αβ y CD3. La asociación física del heterodímero αβ, CD3 y las cadenas ζ se ha demostrado de dos maneras.

- Los anticuerpos frente al heterodímero αβ del RLT o cualquiera de las proteínas CD3 coprecipitan el heterodímero y todas las proteínas asociadas a partir de membranas plasmáticas solubilizadas de linfocitos T.
- Cuando se tratan linfocitos T intactos con anticuerpos anti-CD3 o anti-RLT αβ, todo el complejo RLT se endocita y desaparece de la superficie celular (es decir, todas las proteínas están comoduladas).

Las proteínas CD3 γ, δ y ε son homólogas entre sí. Las regiones extracelulares N-terminales de las cadenas γ, δ y ε contienen un solo dominio similar a la Ig y, por tanto, estas tres proteínas son miembros de la superfamilia de las Ig. Los segmentos transmembranarios de las tres cadenas CD3 contienen un residuo de ácido aspártico con carga negativa, que se une a aminoácidos de carga positiva de los dominios transmembranarios de las cadenas α y β del RLT. Cada uno

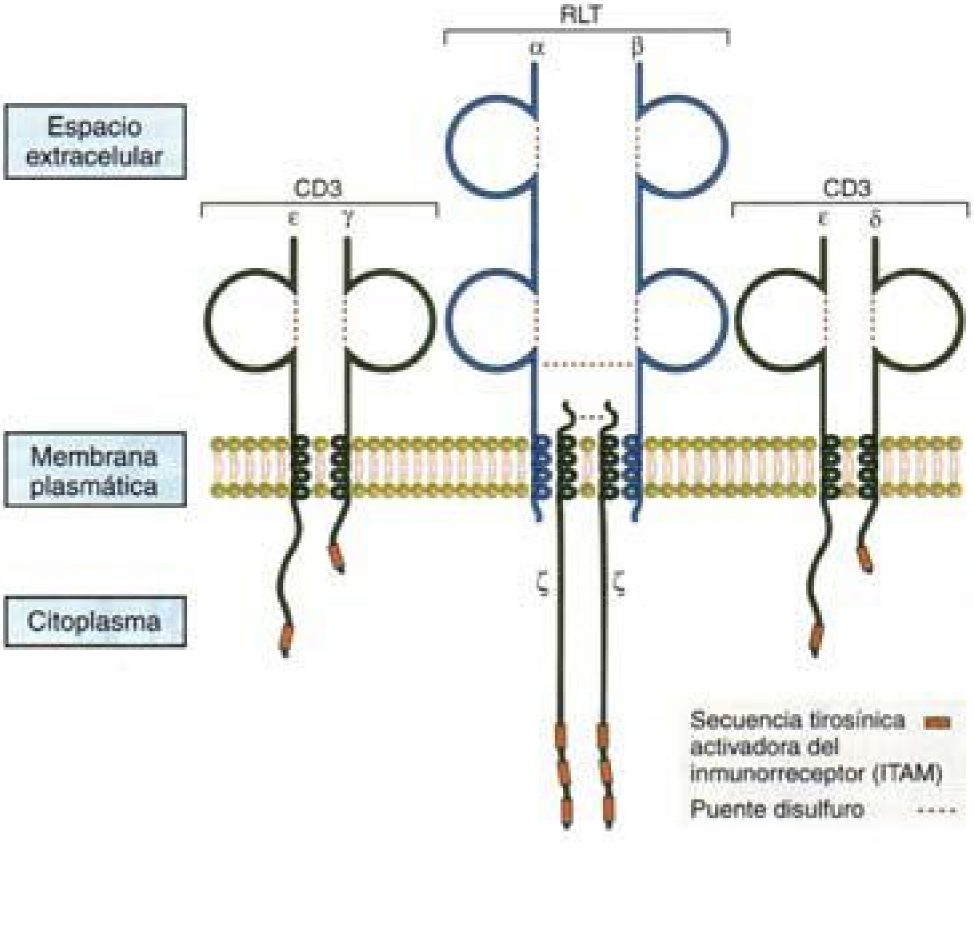


FIGURA 7-5 Componentes del complejo RLT. El complejo RLT de los linfocitos T restringidos por el CPH está formado por el RLT αβ unido de manera no covalente a las proteínas CD3 y ζ. Las asociaciones de estas proteínas están mediadas entre sí por aminoácidos cargados en sus regiones transmembranarias, que no se muestran.

de los complejos del RLT contiene un dímero αβ asociado a un *heterodímero CD3 γε, un heterodímero* CD3 *ε, y un* homodímero covalente ζζ unido por puentes disulfuro.

Los dominios citoplásmicos de las proteínas CD3 γ, δ y ε tienen una longitud de 44 a 81 aminoácidos y cada uno de estos dominios contiene una copia de una secuencia conservada, que es importante para las funciones de transmisión de señales y que se denomina **estructura tirosínica de activación del inmunorreceptor transmembranaria** (ITAM). Una ITAM contiene dos copias de la secuencia tirosina-X-X-leucina (en la que X es un aminoácido no especificado), separadas por seis a ocho aminoácidos (p. ej., YXXL/I$(X)_{6-8}$YXXL/I). Las ITAM presentan una función fundamental en la transmisión de señales por parte del complejo RLT. También se encuentran en las colas citoplásmicas de otras proteínas de membrana de los linfocitos que intervienen en la transducción de señales, tales como las cadenas ζ del complejo RLT, las proteínas Igα e Igβ asociadas a las moléculas de Ig de membrana de los linfocitos B (véase capítulo 10, figura 10-3) y los componentes de diversos receptores de Fc (véase capítulo 14, cuadro 14-1).

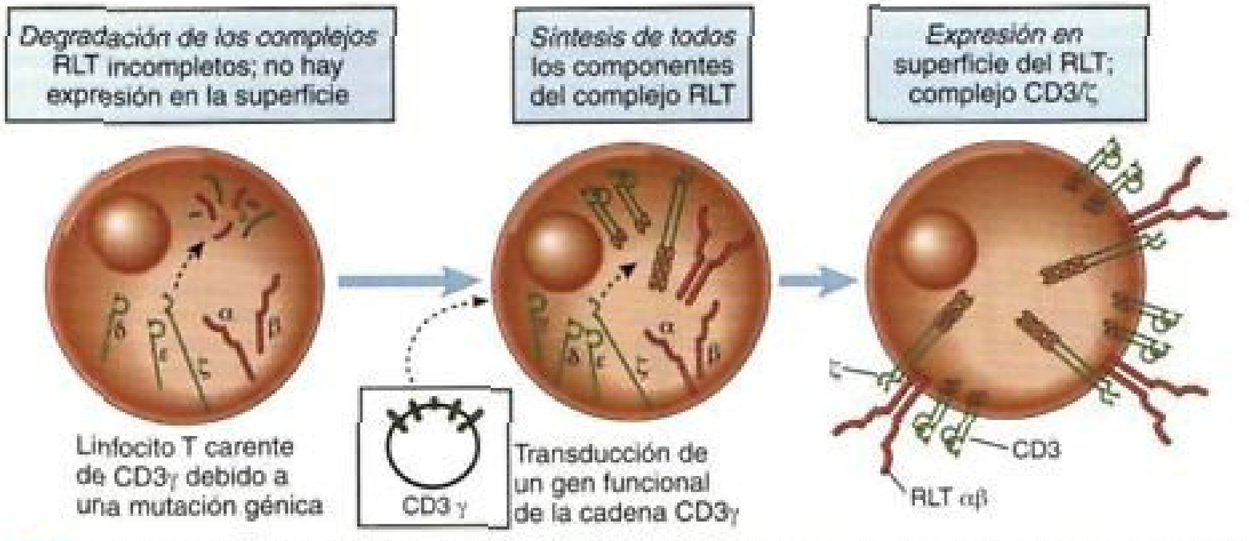
La cadena ζ tiene una región extracelular corta de nueve aminoácidos, una región transmembranaria que contiene un residuo de ácido aspártico con carga negativa (similar a las cadenas CD3) y una región citoplásmica larga (113 aminoácidos) que contiene tres ITAM. Normalmente, se expresa como un homodímero. La cadena ζ también se asocia a receptores de transmisión de señales de linfocitos no T, como el receptor de Fcγ (FcγRIII) de los linfocitos NK.

La expresión del complejo RLT precisa la síntesis de todos sus componentes. La necesidad de que estén presentes todos los componentes del complejo para su expresión se comprobó por primera vez en líneas celulares (figura 7-6). Durante la maduración de los linfocitos T en el timo, se sintetizan las proteínas CD3 y ζ antes de que se expresen los genes RLT α y β (véase capítulo 8), pero estas proteínas no se dirigen hacia la membrana plasmática y son degradadas mediante proteólisis. Algunas proteínas carabina, como calnexina, pueden retener componentes individuales del complejo RLT en el RE antes de que se ensamble totalmente el complejo. En los linfocitos T maduros, todo el complejo del RLT se ensambla en el RE y se transporta hasta la superficie celular. Esta secuencia de acontecimientos es muy similar a la que produce la expresión del complejo del receptor del antígeno de la linfocitos B sobre estas células.

Funciones de las proteínas CD3 y ζ

Las cadenas CD3 y ζ vinculan el reconocimiento del antígeno por el RLT con los acontecimientos bioquímicos que producen la activación funcional de los linfocitos T. Diversos tipos de pruebas respaldan la función fundamental de los componentes del complejo RLT en la transducción de señales en los linfocitos T.

- Los anticuerpos contra las proteínas CD3 estimulan con frecuencia respuestas funcionales de linfocitos T que son idénticas a las respuestas inducidas por antígenos. A diferencia de los antígenos, que estimulan solamente a linfocitos T específicos, los anticuerpos anti-CD3 se unen y estimulan a todos los linfocitos T, independientemente de la especificidad antigénica. Por tanto, los anticuerpos anti-CD3 son activadores policlonales de los linfocitos T.
- La cola citoplásmica de las proteínas CD3ε y ζ es suficiente para transducir las señales necesarias para la activación de los linfocitos T sin los demás componentes del complejo RLT. Esto se demostró expresando en algunas líneas de linfocitos T moléculas quiméricas obtenidas mediante ingeniería genética y que contenían la porción citoplásmica de las cadenas CD3ε y ζ fusionadas con los dominios extracelular y transmembranario de otros receptores de superficie celular para ligandos solubles, como el receptor de la IL-2. La unión del ligando (p. ej., IL-2) a los receptores quiméricos produce respuestas de activación idénticas a las que induce la estimulación a través del complejo RLT normal en los mismos linfocitos T.



Degradación de los complejos RLT incompletos; no hay expresión en la superficie
Síntesis de todos los componentes del complejo RLT
Expresión en superficie del RLT; complejo CD3/ζ
δ
ε
ζ
α
β
Linfocito T carente de CD3γ debido a una mutación génica
CD3 γ
Transducción de un gen funcional de la cadena CD3γ
ζ
CD3
RLT αβ

FIGURA 7-6 **Ensamblaje y expresión en superficie del complejo RLT.** En ausencia de cualquiera de sus componentes (en este caso, la proteína CD3γ), no se ensambla el complejo RLT y todas sus proteínas se degradan en el interior de la célula, probablemente en el retículo endoplásmico. La introducción de componentes ausentes mediante transfección génica permite que el complejo se ensamble y se transporte a la superficie celular.

El acontecimiento intracelular más temprano que tiene lugar en los linfocitos T después del reconocimiento del antígeno es la fosforilación de tirosinas presentes en las MAITde las colas citoplásmicas de las proteínas CD3 y ζ por cinasas de la familia Src como Lck y Fyn. Lck se asocia a la cola citoplásmica de CD4 y CD8, y Fyn está unido físicamente a CD3. Las fosfotirosinas se convierten en sitios de anclaje para proteínas adaptadoras y para tirosina cinasas con dominios de homología Src 2 (SH2). Esta cinasa, denominada ZAP-70 (proteína de 70 kD asociada a ζ), es reclutada hacia la cadena cadena ζ y activa las vías de transducción de señales que en último término producen modificaciones de la expresión génica en los linfocitos T (se describen en el capítulo 9).

RECEPTORES DEL ANTÍGENO DE LOS LINFOCITOS T γδ

El RLT γδ es un segundo tipo de heterodímero diferente, unido por puentes disulfuro, que se expresa en un pequeño grupo de linfocitos que no expresan T αβ asociado a proteínas CD3 y ζ. (No se debe confundir el RLT γδ con los componentes γ y δ del complejo CD3.) Las cadenas γ y δ del RLT están formadas por regiones extracelulares V y C similares a las de las Ig, regiones conectoras o bisagra cortas, segmentos transmembranarios hidrófobos y colas citoplásmicas cortas, semejantes a las cadenas α y β. Las regiones bisagra contienen cisteínas que intervienen en los puentes disulfuro que hay entre las cadenas. El heterodímero γδ se asocia a las proteínas CD3 y ζ de la misma forma que lo hacen los heterodímeros αβ del RLT. Las regiones transmembranarias de las cadenas γ y δ, similares a las cadenas α y β, contienen aminoácidos con carga positiva que interaccionan con los aminoácidos de carga negativa de las regiones transmembrana de los polipéptidos CD3 y de la cadena ζ. Además, los episodios de transmisión de señales inducidos por los RLT característicos de los linfocitos T que expresan γδ también se observan en los linfocitos T γδ. La mayoría de los linfocitos T γδ no expresa CD4 ni CD8. Se han adscrito diversas actividades biológicas a los linfocitos T γδ que también son características de los linfocitos T αβ, tales como la secreción de citocinas y la lisis de células diana.

Los linfocitos T que expresan el RLT γδ son un linaje distinto al de los linfocitos T restringidos por el CPH que expresan αβ, que son más numerosos. Los porcentajes de linfocitos T γδ varían mucho en diferentes tejidos y especies, pero en conjunto menos del 5% de todos los linfocitos T expresa esta forma de RLT. Se pueden desarrollar diferentes subconjuntos de linfocitos T γδ en distintos momentos de la ontogenia, pueden contener diferentes regiones V y pueden poblar diversos tejidos. Por ejemplo, en el ratón, muchos linfocitos T γδ cutáneos se desarrollan en la vida neonatal y expresan un RLT particular que prácticamente no muestra variabilidad en la región V, mientras que muchos de los linfocitos T γδ de la vagina, el útero y la lengua aparecen más tarde y expresan otro RLT con una región V diferente. No se sabe si estos subconjuntos realizan funciones diferentes, pero las regiones V distintas hacen pensar que estos subconjuntos pueden ser específicos frente a distintos ligandos. Una característica intrigante de los linfocitos T γδ es su abundancia en los tejidos epiteliales de ciertas especies. Por ejemplo, más del 50% de los linfocitos de la mucosa del intestino delgado de los ratones y los pollos, denominados **linfocitos intraepiteliales,** son linfocitos T que expresan γδ. En la piel del ratón, la mayoría de los linfocitos T intraepidérmicos expresa el receptor γδ. Las poblaciones celulares equivalentes no son tan abundantes en los seres humanos; sólo alrededor del 10% de los linfocitos T intraepiteliales intestinales expresa el receptor γδ.

Los linfocitos T γδ, junto con los linfocitos T NK (se describen más adelante), los linfocitos B B-1 y los linfocitos B MZ (véanse capítulos 8 y 10), pueden representar un puente importante entre la inmunidad innata y la adaptativa, actuando como linfocitos que potencian la primera línea de defensa contra diversos patógenos. Los linfocitos T γδ no reconocen antígenos peptídicos asociados al CPH ni están restringidos por el CPH. Algunas colonias de linfocitos T γδ reconocen moléculas fosforiladas pequeñas, alquilaminas o lípidos, que pueden ser presentados por moléculas similares al CPH de la clase I (no clásicas) y que se encuentran habitualmente en micobacterias y otros microbios. Otros linfocitos T γδ reconocen antígenos proteínicos o no proteínicos que no precisan procesamiento ni ningún tipo de CPA para su presentación. Muchos linfocitos T γδ son activados por las proteínas microbianas del *shock* térmico. La diversidad limitada de los RLT γδ de muchos tejidos indica que los ligandos de estos receptores son invariables y conservados. Una hipótesis de trabajo sobre la especificidad de los linfocitos γδ es que pueden reconocer antígenos que se encuentran con frecuencia en las fronteras epiteliales entre el huésped y el medio externo. Por tanto, pueden iniciar respuestas inmunitarias frente a un pequeño número de microbios frecuentes en estos lugares, antes del reclutamiento de linfocitos T αβ específicos frente a antígenos. Sin embargo, los ratones que carecen de linfocitos T γδ, creados mediante una anulación dirigida del gen del RLT γ o δ, presentan una inmunodeficiencia escasa o nula y sólo un ligero aumento de la sensibilidad a infecciones por algunas bacterias intracelulares.

RECEPTORES DEL ANTÍGENO DE LOS LINFOCITOS T NK

Una pequeña población de linfocitos T también expresa marcadores que se encuentran en los linfocitos NK; se denominan **linfocitos T NK**. Las cadenas α del RLT que expresa un conjunto de linfocitos T NK tienen una diversidad limitada, y en los seres humanos estas células se caracterizan por una reorganización Vα24-Jα18 única. Estos linfocitos T NK invariantes (T-NKi) también representan linfocitos que establecen un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa. Hay otros linfocitos T NK que tienen receptores del antígeno bastante diversos. Los RLT de todos los linfocitos T NK reconocen lípidos unidos a moléculas similares al CPH de la clase I denominadas moléculas CD1. Sin embargo, también se han descrito otras líneas clonadas de linfocitos T αβ que no expresan marcadores de linfocitos T NK, aunque reconocen antígenos lipídicos asociados a CD1, y estas células pueden ser linfocitos T αβ CD4$^+$, CD8$^+$ o CD4$^-$CD8$^-$. Los linfocitos T NK y otros linfocitos T específicos de los antígenos lipídicos son capaces de producir rápidamente citocinas como IL-4 e interferón (IFN)-γ después de ser activados de una forma dependiente de los lípidos y del CD1. Los linfocitos T NK y otros linfocitos T restringidos por CD1 pueden mediar respuestas inmunitarias innatas protectoras frente a algunos patógenos, y los linfocitos T NK invariantes pueden regular las respuestas inmunitarias adaptativas, principalmente mediante la secreción de citocinas. Todavía se están determinando las funciones precisas de estos linfocitos.

CORRECEPTORES Y RECEPTORES COESTIMULADORES DE LOS LINFOCITOS T

Aparte del complejo del receptor de los linfocitos T, muchas categorías de moléculas de la superficie de los linfocitos T contribuyen de forma importante a la activación y la diferenciación de los linfocitos T (figura 7-7). Los **correceptores** representan una categoría de proteínas de membrana que potencian la transmisión de señales del RLT; su nombre se refiere al hecho de que se unen a las moléculas del CPH, y así reconocen una parte de los mismos ligandos (complejos péptido-CPH) que los receptores del antígeno. Un grupo de proteínas conocidas como **receptores coestimuladores** también proporciona señales activadoras a los linfocitos T, pero estas *proteínas, al contrario que los correceptores, reconocen moléculas* sobre las CPA que no forman parte de los complejos péptido-CPH. Los receptores de quimiocinas y los receptores de citocinas también son importantes en las respuestas de los linfocitos T, y estas moléculas se analizan en el capítulo 12.

CD4 Y CD8: CORRECEPTORES IMPLICADOS EN LA ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T RESTRINGIDA POR EL CPH

CD4 y CD8 son proteínas de los linfocitos T que se unen a regiones no polimorfas de las moléculas del CPH y que transducen señales que, junto con las señales emitidas por el complejo RLT, inician la activación de los linfocitos T. Los linfocitos T αβ maduros expresan CD4 o CD8, pero no los dos. CD4 y CD8 interaccionan con las moléculas del CPH de las clases II y I, respectivamente, cuando los receptores del antígeno de los linfocitos T reconocen específicamente complejos péptido-CPH sobre las CPA (véase figura 7-7). La principal función de CD4 y CD8 es la transducción de la señal en el momento del reconocimiento del antígeno; también pueden fortalecer la unión de los linfocitos T a las CPA. Dado que CD4 y CD8 actúan junto con el RLT en el reconocimiento de las moléculas del CPH y la activación de los linfocitos T, con frecuencia se denominan **correceptores.** Alrededor del 65% de los linfocitos T maduros αβ positivos de la sangre y los tejidos linfáticos expresa CD4, mientras que el 35% expresa CD8.

Estructura de CD4 y CD8

CD4 y CD8 son glucoproteínas transmembranarias que pertenecen a la superfamilia de las Ig, con funciones similares, pero estructuras diferentes. CD4 se expresa como un monómero en la superficie de los linfocitos T periféricos y los timocitos y también está presente en los fagocitos mononucleares y algunas células dendríticas. CD4 tiene cuatro dominios extracelulares similares a la Ig, una región transmembranaria *hidrófoba y una cola citoplásmica sumamente básica de* 38 aminoácidos de longitud (figura 7-8). La proteína CD4 se une a través de los dominios *N*-terminal parecidos a Ig al dominio β2 no polimorfo de la molécula del CPH de la clase II.

La mayoría de las moléculas CD8 está presente como heterodímeros formados por dos cadenas relacionadas, denominadas CD8α y CD8β (véase figura 7-8). Las cadenas α y β tienen un único dominio Ig extracelular, una región transmembranaria hidrófoba y una cola citoplásmica sumamente básica de alrededor de 25 aminoácidos de longitud. El dominio de Ig de CD8 se une al dominio α3 no polimorfo de las moléculas del CPH de la clase I. Algunos linfocitos T expresan homodímeros CD8 αα, aunque esta forma diferente parece actuar como los heterodímeros CD8 αβ, que son más frecuentes.

Funciones de CD4 y CD8

La unión selectiva de CD4 a las moléculas del CPH de la clase II y de CD8 a las moléculas de la clase I asegura que los linfocitos T CD4$^+$ respondan a antígenos peptídicos asociados a

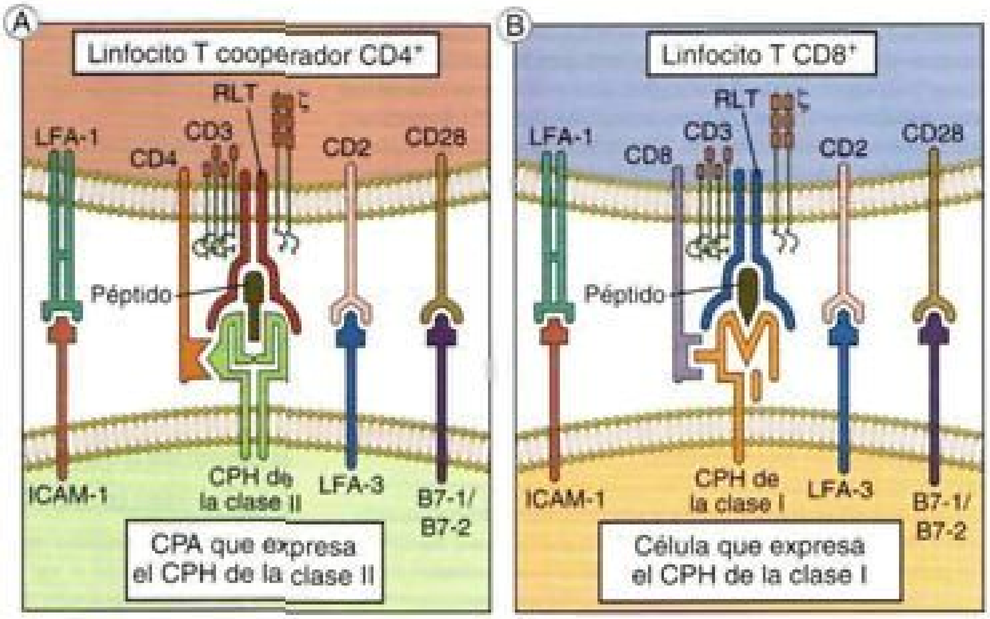


FIGURA 7-7 Moléculas accesorias de los linfocitos T. La interacción de un linfocito T cooperador CD4$^+$ con una CPA **(A)** o de un LTC CD8$^+$ con una célula diana **(B)** supone la existencia de múltiples proteínas de membrana de los linfocitos T que reconocen diferentes ligandos sobre la CPA o la célula diana. Sólo se ilustran moléculas accesorias algunas y sus ligandos. CD4 y CD8 son correceptores. CD28 es el prototipo de receptor coestimulador, y la integrina LFA-1 es una molécula de adhesión que también puede tener funciones de transmisión de señales. CPA, célula presentadora de antígenos.

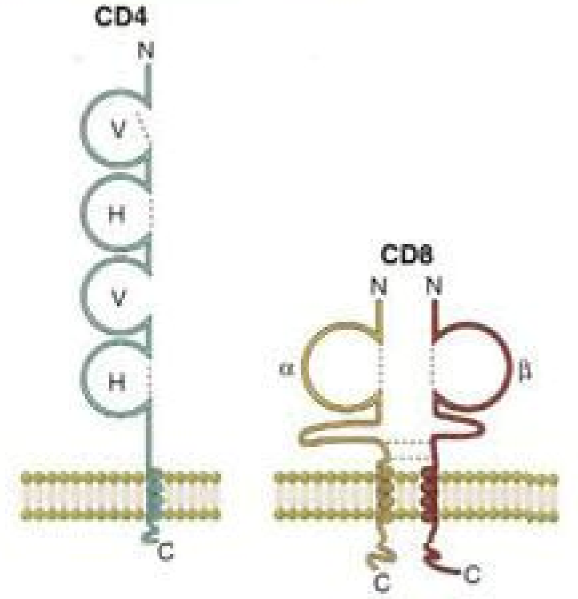


FIGURA 7-8 Imagen esquemática de la estructura de los correceptores CD4 y CD8. La proteína CD4 es un monómero integral de membrana formado por cuatro dominios de Ig extracelulares, un dominio transmembranario y una cola citoplásmica. La proteína CD8 es un heterodímero αβ integral de membrana unido por puentes disulfuro o un homodímero αα unido por puentes disulfuro (no se muestra). Cada cadena tiene un único dominio de Ig extracelular. Las porciones citoplásmicas tanto de CD4 como de CD8 se pueden asociar a Lck (no se muestra).

la clase II y que los CD8$^+$ lo hagan a péptidos asociados a la clase I. En el capítulo 6 se han descrito los procesos mediante los cuales las moléculas del CPH de las clases I y II presentan péptidos derivados de antígenos proteínicos intracelulares (citosólicos) y extracelulares (endocitados), respectivamente. La diferenciación de las respuestas de los leucocitos CD4$^+$ y CD8$^+$ frente a estos diferentes reservorios de antígenos se debe a las especificidades de CD4 y CD8 por las diferentes clases de moléculas del CPH. CD4 se une a las moléculas del CPH de la clase II y se expresa en los linfocitos T cuyo RLT reconoce complejos de péptidos y moléculas del CPH de la clase II. La mayoría de los linfocitos T CD4$^+$ restringidos por la clase II son linfocitos cooperadores productores de citocinas y participan en la defensa del huésped contra microbios extracelulares. CD8 se fija a las moléculas del CPH de la clase I y se expresa en los linfocitos T cuyo RLT reconoce complejos de péptidos y moléculas del CPH de la clase I. La mayoría de los linfocitos T CD8$^+$ restringidos por la clase I son LTC, que tienen por misión erradicar las infecciones producidas por microorganismos intracelulares. Algunos linfocitos T CD4$^+$, especialmente en los seres humanos, actúan como LTC, pero incluso estos se encuentran restringidos por la clase II. La importancia fisiológica de esta diferenciación se ha expuesto en el capítulo 6 (véase figura 6-17).

Las funciones principales de CD4 y CD8 y las respuestas funcionales de los linfocitos T se han demostrado mediante muchos tipos de experimentos.

- Los anticuerpos específicos frente a CD4 bloquean selectivamente la estimulación por los antígenos y las CPA de los linfocitos T restringidos por el CPH de la clase II, mientras que los anticuerpos contra CD8 bloquean selectivamente la muerte de las células diana por los LTC restringidos por el CPH de la clase I.
- La prueba formal de la función obligatoria de estas moléculas procede de experimentos de transfección génica. Por ejemplo, si se aíslan los genes RLT α y β de un clon de linfocitos T CD4$^+$ y se transfectan en otra línea de linfocitos T que no expresa CD4, la línea transfectada que expresa RLT no responderá a las CPA que llevan el antígeno de interés asociado al CPH de la clase II. Se restaura la reactividad si se cotransfecta el gen CD4 junto con los genes del RLT. El mismo tipo de experimentos ha confirmado la importancia de CD8 en las respuestas de linfocitos T restringidos por la clase I.
- Una CPA que carece de moléculas del CPH no puede presentar antígenos ni activar linfocitos. La capacidad para activar linfocitos T se restaura mediante la transfección de moléculas normales del CPH a las CPA, pero no transfectando moléculas del CPH en las que el dominio no polimorfo de unión a CD4 o CD8 esté mutado.
- Los ratones mutantes que carecen de CD4 o CD8 no contienen linfocitos T maduros restringidos por la clase II ni I, respectivamente, ya que estos correceptores tienen funciones esenciales en la maduración de los linfocitos T en el timo (véase capítulo 8).

CD4 y CD8 participan en los acontecimientos de transducción de señales iniciales que se producen después del reconocimiento por los linfocitos T de los complejos péptido-CPH que hay en las CPA. Estas funciones de transducción de señales son mediadas por una tirosina cinasa de la familia de Src específica de los linfocitos T, denominada Lck, que se asocia de manera no covalente pero intensa a las colas citoplásmicas de CD4 y CD8. Se requiere Lck asociada a CD4/CD8 para la maduración y activación de los linfocitos T, como se ha demostrado en diversos estudios con ratones con modificaciones genéticas y líneas celulares mutantes.

- La rotura del gen *lck* en el ratón bloquea de la maduración de los linfocitos T, al igual que la detención de la maduración que provoca la eliminación de CD4 y CD8 (véase capítulo 8).
- En líneas de linfocitos T o en ratones mutantes que carecen de CD4, se pueden restaurar las respuestas o la maduración normales de los linfocitos T introduciendo y expresando un gen CD4 original, pero no expresando una forma mutada de CD4 que no se une a Lck.

Cuando un linfocito T reconoce complejos péptido-CPH mediante su receptor del antígeno, la interacción simultánea de CD4 o CD8 con la molécula del CPH acerca el correceptor y su Lck asociada al complejo RLT. Entonces Lck fosforila las tirosinas de las MAITde las cadenas CD3 y ζ, iniciando de esta manera la cascada de activación de los linfocitos T (véase capítulo 9). Además de sus funciones fisiológicas, CD4 es un receptor del virus de inmunodeficiencia humana (véase capítulo 20).

RECEPTORES COESTIMULADORES E INHIBIDORES DE LA FAMILIA CD28

CD28 es una proteína membranaria que transduce señales que actúan junto a las señales liberadas por el complejo RLT para activar linfocitos T vírgenes. Una propiedad general de los linfocitos T y B es que necesitan dos señales extracelulares diferentes para iniciar su proliferación y diferenciación hacia células efectoras. Este concepto de dos señales se introdujo en el capítulo 1. La primera señal la aporta la unión del antígeno al receptor del antígeno y es responsable de asegurar la especificidad de la posterior respuesta inmunitaria. En el caso de los linfocitos T, la unión de los complejos péptido-CPH al RLT (y al correceptor CD4 o CD8) suministra la señal 1. La segunda señal para la activación de los linfocitos T procede de moléculas que se denominan colectivamente **coestimuladores** (figura 7-9).

Los coestimuladores mejor definidos para los linfocitos T son dos proteínas relacionadas, llamadas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), que se expresan en células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Estos coestimuladores B7 de las CPA son reconocidos por receptores específicos de los linfocitos T. El primero de estos receptores de B7 que se descubrió fue la molécula **CD28**, que se expresa en más del 90% de los linfocitos T CD4⁺ y en el 50% de los CD8⁺ en los seres humanos (y en todos los linfocitos T vírgenes del ratón). CD28 es un homodímero unido por puentes disulfuro, y cada subunidad tiene un único dominio de Ig extracelular. La unión de las moléculas B7 de las CPA con las moléculas CD28 de los linfocitos T induce la expresión de proteínas antiapoptósicas, estimula la síntesis de factores de crecimiento y de otras citocinas y favorece la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Por consiguiente, ***CD28 es el principal receptor que libera segundas señales para la activación de los linfocitos T.*** Posteriormente se descubrió un segundo receptor de las moléculas B7 que se denominó CTLA-4 (CD152). CTLA-4 es estructuralmente homólogo a CD28, pero se expresa en los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ recién activados; su función consiste en inhibir la activación de los linfocitos T al contrarrestar las señales liberadas por CD28. Por tanto, CTLA-4 participa en la finalización de las respuestas de los linfocitos T. Cómo dos RLT liberan señales opuestas aun cuando están reconociendo las mismas moléculas B7 de las CPA es una pregunta intrigante y un tema que se está investigando.

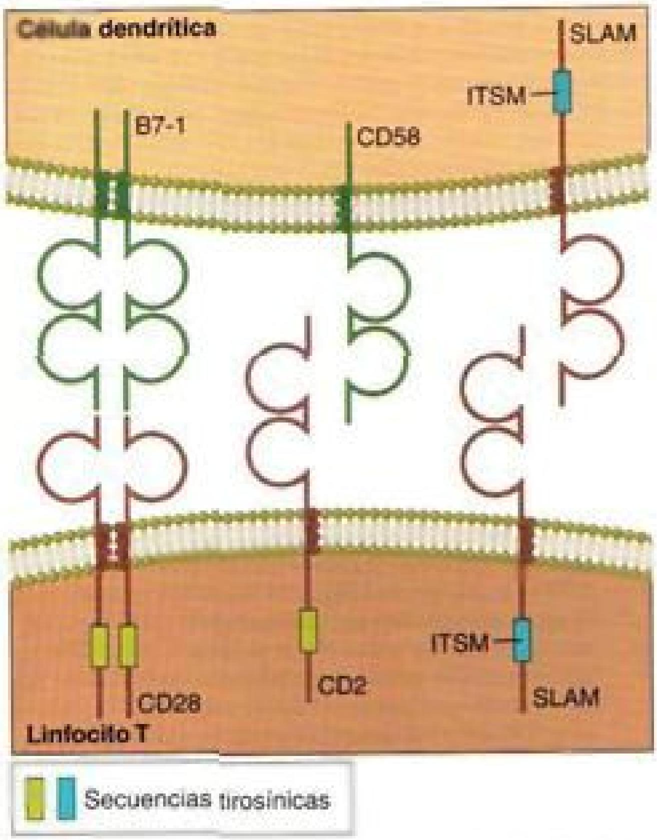


FIGURA 7-9 Receptores coestimuladores seleccionados de las familias de CD28 y CD2 y sus ligandos. El receptor coestimulador CD28 es un homodímero unido por puentes disulfuro de la superficie de los linfocitos T que se une a B7-1 de las CPA o a B7-2 (no se muestra). La cola citoplásmica de CD28 contiene una secreción tirosínica. CD2 y SLAM contienen dos dominios extracelulares similares a Ig y sus colas citoplásmicas también contienen una secreción tirosínica. La secuencia tirosínica de las regiones de la cola de SLAM y de los miembros de la familia SLAM se denomina ITSM, y se une a SAP o a proteínas similares a SAP (no se muestra).

Recientemente se han descubierto en los linfocitos T otros receptores que son homólogos a de CD28 y que se unen a ligandos homólogos a las moléculas B7 (véase capítulo 9, cuadro 9-2). Algunos miembros de la familia de CD28, como el propio CD28 y el ICOS (coestimulador inducible), proporcionan señales de activación, mientras que otros, como CTLA-4 y PD-1, inhiben las respuestas de los linfocitos T. Estas señales coestimuladoras e inhibidoras pueden ejercer diferentes funciones en varios tipos de respuestas inmunitarias. En el capítulo 9 se analizan con más detalle otros miembros de la familia B7 de ligandos y la familia de CD28 de receptores, y los mecanismos y el significado biológico de la coestimulación, cuando se describe la activación de los linfocitos T.

CD2 Y LA FAMILIA DE RECEPTORES COESTIMULADORES SLAM

Aunque la familia mejor estudiada y más importante de receptores coestimuladores de los linfocitos T es la familia de CD28, otras proteínas también contribuyen a la activación y diferenciación óptimas de los linfocitos T. Una familia importante de proteínas que participa en la activación de los linfocitos T y de los linfocitos NK es un grupo de proteínas con una estructura parecida con un receptor denominado **CD2**. CD2 es una glucoproteína que está presente en más del 90% de los linfocitos T maduros, en el 50% al 70% de los timocitos y en los linfocitos NK. La molécula contiene dos dominios de Ig extracelulares, una región transmembranaria hidrófoba y una cola citoplásmica larga (116 aminoácidos). El principal ligando de CD2 en los seres humanos es una molécula denominada antígeno asociado a la función leucocitaria 3 (LFA-3 o CD58), que también pertenece a la superfamilia de Ig. LFA-3 se expresa en una amplia variedad de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas, bien como proteína integrante de membrana o como molécula de membrana anclada al fosfatidil inositol. En los ratones, el principal ligando de CD2 es CD48, que es distinto, aunque con una estructura similar, a LFA-3.

CD2 es un ejemplo de una molécula accesoria que actúa como molécula de adhesión intracelular y como transductor de señales.

- Algunos anticuerpos anti-CD2 incrementan la proliferación y la secreción de citocinas por parte de los linfocitos T humanos cultivados con anticuerpos anti-RLT/CD3, lo que indica que las señales de CD2 pueden potenciar las respuestas de los linfocitos T activados por el RLT.

- Algunos anticuerpos anti-CD2 bloquean la formación de conjugados entre linfocitos T y otras células que expresan LFA-3, lo que señala que la unión de CD2 a LFA-3 también favorece la adhesión intercelular. Estos anticuerpos inhiben tanto la actividad de los LTC como las respuestas de los linfocitos T cooperadores dependientes de antígenos.
- Los ratones mutantes que carecen de CD28 y CD2 tienen defectos más graves de las respuestas de linfocitos T que los que carecen únicamente de cualquiera de las dos moléculas. Esto indica que CD28 y CD2 pueden compensarse entre sí, un ejemplo de la redundancia de las moléculas accesorias de los linfocitos T.

Basándose en estos resultados, se están analizando los anticuerpos anti-CD2 en estudios clínicos para bloquear el rechazo de los trasplantes.

Un subgrupo diferente de la familia CD2 de proteínas se conoce como la familia **SLAM** (molécula transmisora de señales de la activación linfocítica). SLAM, como todos los miembros de la familia CD2, es una proteína integral de membrana que contiene dos dominios de Ig extracelulares y una cola citoplásmica relativamente larga. La cola citoplásmica de SLAM, pero no la de CD2, contiene una secuencia específica tirosínica conocida como ITSM que es diferente de la secuencia ITAM que se encuentra en las proteínas transmisoras de señales que son componentes de los complejos del receptor del antígeno, aunque es más similar a la secuencia ITIM (motivo inhibidor del inmunorreceptor basado en la tirosina) que se encuentra en otros receptores inhibidores. Los dominios de Ig de SLAM participan en interacciones homofílicas. El SLAM de un linfocito T puede interactuar con el SLAM de una célula dendrítica y, en consecuencia, la cola citoplásmica de SLAM puede suministrar señales a los linfocitos T. La secuencia ITSM se une a un adaptador denominado SAP (proteína asociada a SLAM) que contiene un dominio SH2, y forma un puente entre SLAM y Fyn (una cinasa de la familia Src que también está relacionada con CD3). SLAM y otros miembros de la familia SLAM actúan como receptores coestimuladores en los linfocitos T, los linfocitos NK y algunos linfocitos B. Como se verá en el capítulo 20, las mutaciones de SAP son la causa de una enfermedad denominada síndrome proliferativo ligado al X (XLP).

Un miembro importante de la familia de SLAM en los linfocitos NK, los linfocitos T CD8 y los linfocitos T $\gamma\delta$ se denomina **2B4**. Al contrario que SLAM, 2B4 no se une a otras moléculas de 2B4, aunque reconoce un ligando de CD2 conocido, denominado CD48. Al igual que SLAM, la cola citoplásmica de 2B4 contiene una secuencia ITSM, se une a la proteína adaptadora SAP y envía señales mediante el reclutamiento de Fyn. La transmisión de señales defectuosa por 2B4 puede contribuir de forma importante al defecto inmunitario de los pacientes con XLP.

OTRAS MOLÉCULAS ACCESORIAS DE LOS LINFOCITOS T

Los linfocitos T expresan otras muchas moléculas que participan en su activación, su migración, sus funciones efectoras y su regulación. No todas encajan en las categorías de correceptores, coestimuladores y moléculas de adhesión. En este apartado se van a analizar algunas otras proteínas accesorias de los linfocitos T.

CD44 es una glucoproteína de membrana sulfatada ácida que se expresa en varias formas *religadas* alternativamente y glucosiladas de manera variable en diversos tipos celulares, tales como linfocitos T maduros, timocitos, linfocitos B, granulocitos, macrófagos, eritrocitos y fibroblastos. Los linfocitos T recién activados y de memoria expresan concentraciones más altas de CD44 que los vírgenes. CD44 se une a hialuronato y esta propiedad es responsable de la retención de los linfocitos T en los focos de infección de los tejidos extravasculares, así como de la unión de los linfocitos activados y de memoria al endotelio en los lugares de inflamación y en los tejidos mucosos (véase capítulo 13).

Los linfocitos T $CD4^+$ activados expresan una proteína de superficie trimérica denominada **ligando de CD40** (CD40L o CD154), que se une al CD40 de los linfocitos B, los macrófagos, las células dendríticas y las células endoteliales y las activa. Por tanto, CD40L es un mediador importante de muchas de las funciones efectoras de los linfocitos T cooperadores, como la estimulación de los linfocitos B para sintetizar anticuerpos y la activación de los macrófagos para destruir microbios fagocitados. La función de las interacciones CD40:CD40L en las respuestas inmunitarias humorales se analiza en el capítulo 10 y en la inmunidad celular en el capítulo 13.

Los linfocitos T activados expresan un ligando del receptor de muerte celular Fas (CD95). La ocupación de Fas por el **ligando de Fas** de los linfocitos T produce apoptosis y es importante para eliminar los linfocitos T que son estimulados de manera repetida por los antígenos (véase capítulo 11, cuadro 11-2). El ligando de Fas también aporta uno de los mecanismos mediante los cuales los LTC destruyen a sus dianas (véase capítulo 13).

Los linfocitos T activados secretan citocinas, que funcionan como factores de crecimiento y diferenciación de los linfocitos T y actúan sobre muchas otras poblaciones celulares. Los linfocitos T activados también expresan receptores para muchas de estas citocinas. Estas moléculas efectoras se analizan en secciones posteriores del libro, cuando se describen las respuestas biológicas y las funciones efectoras de los linfocitos T.

RESUMEN

- Las respuestas funcionales de los linfocitos T se inician por el reconocimiento de complejos péptido-CPH en la superficie de las CPA. Estas respuestas precisan el reconocimiento del antígeno específico, la adhesión estable entre los linfocitos T y las CPA y la liberación de señales activadoras a los linfocitos T. Los diversos componentes de las respuestas de linfocitos T frente a los antígenos están mediados por distintos grupos de moléculas que se expresan en los linfocitos T.

- Los linfocitos T restringidos por el CPH reconocen complejos péptido-CPH de las CPA mediante RLT distribuidos clonalmente. Estos RLT están formados por dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro, denominadas α y β, que son homólogas a las cadenas pesadas y ligeras de las moléculas de Ig. Cada cadena del RLT $\alpha\beta$ está formada por una región V y una región C.

- El segmento V de cada cadena del RLT contiene tres regiones hipervariables (determinantes de la complementariedad), que forman las porciones del receptor que reconocen los complejos constituidos por los antígenos peptídicos procesados y las moléculas del CPH. Durante el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, el RLT hace contacto con *aminoácidos del péptido y con aminoácidos* polimorfos de las moléculas presentadoras del CPH propio, lo que justifica el reconocimiento doble del péptido y las moléculas del CPH propio.

- RLT γδ es otro heterodímero distribuido clonalmente que se expresa en un pequeño grupo de linfocitos T αβ-negativos. Estos linfocitos T γδ no están restringidos por el CPH y reconocen formas de antígenos distintas a las que reconocen los linfocitos T αβ, tales como lípidos y algunas moléculas pequeñas que les presentan moléculas no polimorfas parecidas al CPH.

- Los heterodímeros αβ (y γδ) se asocian de manera no covalente a cuatro proteínas de membrana invariables, tres de las cuales son componentes de CD3; la cuarta es la cadena ζ. El ensamblaje oligomérico de RLT, CD3 y la cadena ζ se denomina complejo del RLT. Cuando el RLT αβ se une a los complejos péptido-CPH, las proteínas CD3 y ζ transducen señales que inician el proceso de activación de los linfocitos T.

- Además de expresar el complejo RLT, los linfocitos T expresan diversas moléculas accesorias que son importantes para la activación inducida por antígenos. Algunas de estas moléculas se unen a los ligandos *de las CPA o las células diana, de modo que* aportan fuerzas adhesivas estabilizadoras, mientras que otras transducen señales activadoras a los linfocitos.

- CD4 y CD8 son correceptores que se expresan en subgrupos mutuamente excluyentes de linfocitos T maduros que se unen a regiones no polimorfas de las moléculas del CPH de la clase II y I, respectivamente. CD4 se expresa en linfocitos T cooperadores restringidos por la clase II, y CD8 en LTC restringidos por la clase I. Cuando los linfocitos T reconocen complejos péptido-CPH, CD4 y CD8 suministran señales que son críticas para desencadenar las respuestas de linfocitos T.

- CD28 es un receptor de los linfocitos T que se une a moléculas coestimuladoras B7 que expresan las CPA profesionales. CD28 suministra señales, denominadas a menudo señal 2, que se requieren junto con señales generadas por el complejo RLT (señal 1) para la activación completa de los linfocitos T. Un segundo receptor de B7, denominado CTLA-4, se induce *después de la activación de los linfocitos T e inhibe* las respuestas de estas células.

- La familia CD2 de receptores incluye proteínas como CD2 y SLAM, que proporcionan señales activadas adicionales a los linfocitos T.

Bibliografía seleccionada

Bjorkman PJ. MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions. Cell 89:167–170, 1997.

Born WK, CL Reardon, and RL O'Brien. The function of gammadelta T cells in innate immunity. Current Opinion in Immunology 18:31–38, 2006.

Carding SR, and PJ Egan. Gammadelta T cells: functional plasticity and heterogeneity. Nature Reviews Immunology 2:336–345, 2002.

Davis SJ, S Ikemizu, EJ Evans, L Fugger, TR Bakker, and PA van der Merwe. The nature of molecular recognition by T cells. Nature Immunology 4:217–224, 2003.

Hayday AC. γδ T cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. Annual Review of Immunology 18:975–1026, 2000.

Hennecke J, and DC Wiley. T cell receptor-MHC interactions up close. Cell 104:1–4, 2001.

Kuhns MS, MM Davis, and KC Garcia. Deconstructing the form and function of the TCR/CD3 complex. Immunity 24:133–139, 2006.

Malissen B. An evolutionary and structural perspective on T cell antigen receptor function. Immunological Reviews 191:7–27, 2003.

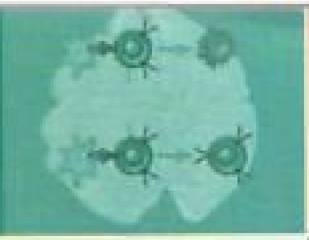
Rudolph MG, RL Stanfield, and IA Wilson. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. Annual Review of Immunology 24:419–466, 2006.

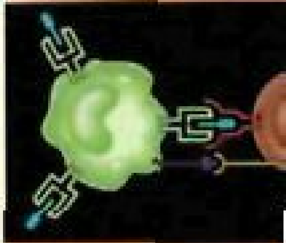
Singer A, and R Bosselut. CD4/CD8 coreceptors in thymocyte development, selection, and lineage commitment: analysis of the CD4/CD8 lineage decision. Advances in Immunology 83:91–131, 2004.

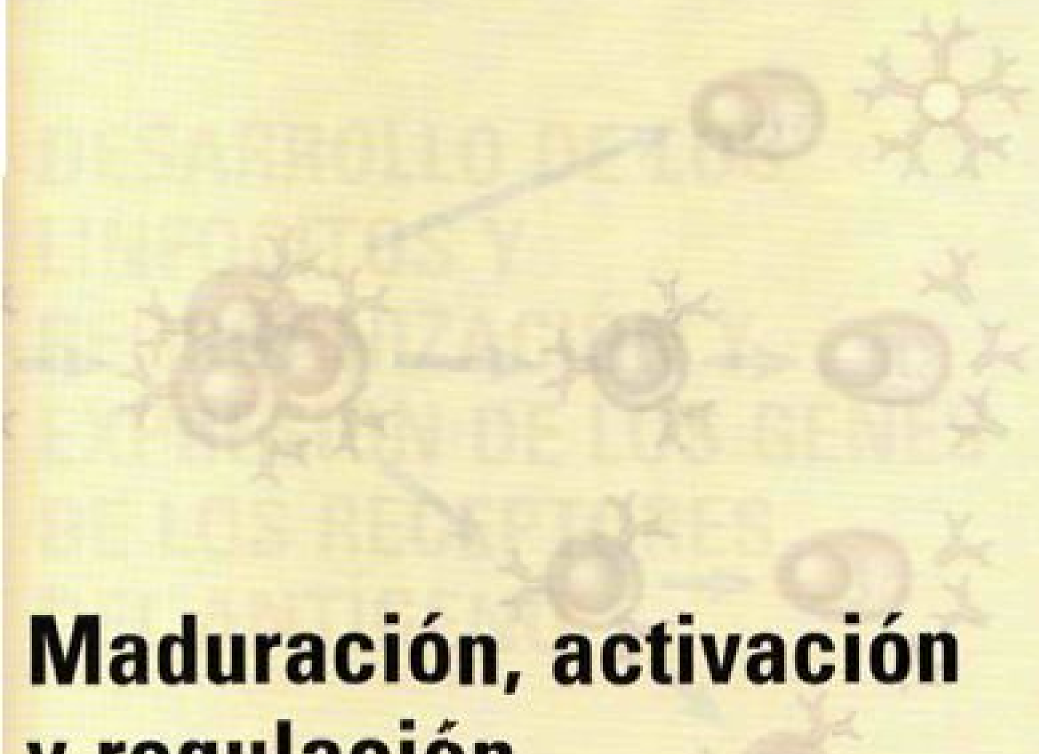
Veillette A. Immune regulation by SLAM family receptors and SAP related adaptors. Nature Reviews Immunology 6:56–66, 2006.

Wang JH, and EL Reinherz. Structural basis of T cell recognition of peptides bound to MHC molecules. Molecular Immunology 38:1039–1049, 2002.

Sección III

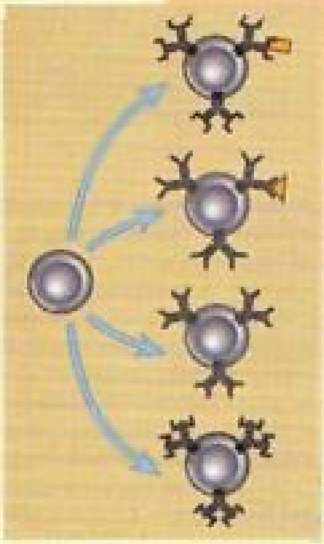






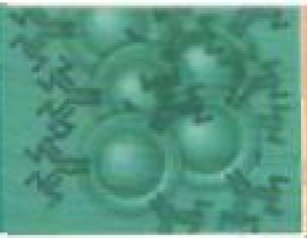
Maduración, activación y regulación de los linfocitos

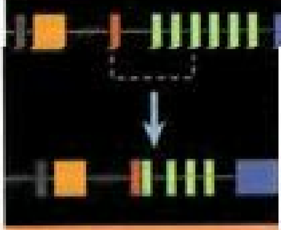
La activación de los linfocitos por la llegada de un antígeno extraño constituye el fenómeno central en las respuestas de la inmunidad adaptativa. Una gran parte de la ciencia inmunológica está dedicada a estudiar la biología de los linfocitos B y T. En esta sección del libro nos centramos en la generación de los linfocitos maduros y en las respuestas que ofrecen estos linfocitos tras el reconocimiento del antígeno.



El capítulo 8 describe el desarrollo de los linfocitos T y B a partir de sus progenitores sin haberse decantado aún en su diferenciación, insistiendo en las bases moleculares que fundamentan la expresión de los receptores del antígeno y en la generación de diversos repertorios linfocíticos. En el capítulo 9 explicamos la biología y la bioquímica de la activación de los linfocitos T. El capítulo 10 trata de la activación de los linfocitos B y de los mecanismos que conducen a la producción de anticuerpos contra los diversos tipos de antígenos. En el capítulo 11 exponemos el fenómeno de la tolerancia inmunitaria y los mecanismos que controlan las respuestas inmunitarias y mantienen la homeostasis dentro del sistema inmunitario.

Capítulo 8





DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS Y REORGANIZACIÓN Y EXPRESIÓN DE LOS GENES DE LOS RECEPTORES DEL ANTÍGENO

Introducción al desarrollo de los linfocitos, 154
- Compromiso hacia los linajes de los linfocitos B y T, 154
- Reorganización y expresión de los genes de los receptores del antígeno, 155
- Procesos de selección que modelan los repertorios de los linfocitos B y T, 156
- Generación de las subpoblaciones de linfocitos, 157

Reorganización de los genes de los receptores del antígeno en los linfocitos B y T, 158
- Organización en la línea germinal de los genes de las Ig y los RLT, 159
- Recombinación V(D)J, 160
- Generación de diversidad en los linfocitos B y T, 167
- Regulación transcripcional del desarrollo temprano de los linfocitos T y B, 169

Desarrollo de los linfocitos B, 169
- Fases del desarrollo de los linfocitos B, 169
- Selección del repertorio de los linfocitos B maduros, 175
- Subconjuntos B-1 y de la zona marginal de los linfocitos B, 175

Maduración de los linfocitos T, 175
- Función del timo en la maduración de los linfocitos T, 176
- Fases de la maduración de los linfocitos T, 177
- Procesos de selección en la maduración de los linfocitos T $\alpha\beta$ restringidos por el CPH, 180
- Linfocitos T $\gamma\delta$, 185
- Linfocitos T NK, 185

Resumen, 185

Los linfocitos expresan receptores del antígeno muy variados que pueden reconocer una amplia variedad de sustancias extrañas. Esta diversidad se genera durante el desarrollo de los linfocitos B y T adultos a partir de células troncales que no expresan receptores del antígeno y no pueden reconocer antígenos ni responder a ellos. El proceso mediante el cual los progenitores de los linfocitos de los órganos linfáticos centrales como el timo y la médula ósea se diferencian hacia linfocitos maduros que pueblan los tejidos linfáticos periféricos se denomina **desarrollo linfocítico** o **maduración linfocítica**. El conjunto de receptores del antígeno, y por tanto de especificidades, que expresan los linfocitos B y T compone el **repertorio inmunitario**. Durante la maduración se activan receptores específicos de la superficie celular para que inicien un programa de expresión génica secuencial que compromete a las células en desarrollo a convertirse en linfocitos B o T, activa la proliferación de los progenitores e inicia la reorganización de los genes de los receptores del antígeno.

La reorganización y la expresión de los genes de los receptores del antígeno son datos fundamentales del desarrollo de los linfocitos, y fenómenos moleculares y celulares muy similares caracterizan al desarrollo temprano de los linfocitos B y T. Este capítulo comienza considerando el proceso de compromiso hacia los linajes de los linfocitos B y T y se analizan algunos principios comunes del desarrollo de los linfocitos B y T. Esto se sigue de una descripción de los procesos que son exclusivos de la maduración de los linfocitos B y después los que son exclusivos del desarrollo de las células del linaje de los linfocitos T.

INTRODUCCIÓN AL DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS

La maduración de los linfocitos B y T supone una serie de fenómenos que se producen en los órganos linfáticos generadores (centrales) (figura 8-1):

- El **compromiso** de las células progenitoras hacia el linaje de los linfocitos B o T.
- Un proceso ordenado en el tiempo de **reorganización de los genes de los receptores del antígeno** y expresión de las proteínas de los receptores del antígeno.
- **Fenómenos de selección** que mantienen las células que han producido proteínas de receptores del antígeno correctas y eliminan las células potencialmente peligrosas que reconocen de forma intensa los autoantígenos. Estos puntos de verificación del desarrollo garantizan que sólo madurarán y entrarán en el sistema inmunitario periférico los linfocitos que expresen receptores funcionales con especificidades útiles.
- **Proliferación** de células progenitoras y células comprometidas inmaduras en fases tempranas específicas del desarrollo, lo que proporciona una gran reserva de células que puede generar linfocitos útiles.
- **Diferenciación de los linfocitos B y T hacia subpoblaciones diferenciadas funcional y fenotípicamente**. Los linfocitos B se transforman en linfocitos B foliculares, de la zona marginal y B-1, y los linfocitos T se transforman en linfocitos T CD4$^+$ cooperadores y CD8$^+$ citotóxicos y linfocitos T $\gamma\delta$ (véase capítulo 3). Esta diferenciación en diferentes clases proporciona la especialización que es característica del sistema inmunitario adaptativo.

Después de la generación de un repertorio linfocítico variado en los órganos linfáticos centrales, los linfocitos vírgenes adquieren la capacidad de recircular y desplazarse posteriormente desde un órgano linfático secundario hasta el siguiente en busca de un antígeno.

Compromiso hacia los linajes de los linfocitos B y T

Las células troncales pluripotentes de la médula ósea (y del hígado fetal), denominadas generalmente células troncales hematopoyéticas (CTH), dan lugar a todos los linajes de células de la sangre, incluyendo las células del linaje linfocítico. Las CTH maduran para convertirse en los progenitores linfocíticos comunes (PLC) que pueden dar lugar a linfocitos B, linfocitos T, linfocitos NK y algunas células dendríticas (figura 8-2). La maduración de los linfocitos B a partir de los progenitores comprometidos hacia este linaje se realiza principalmente en la médula ósea, y antes del nacimiento, en el hígado fetal. Las células troncales procedentes del hígado fetal dan lugar principalmente a un tipo de linfocitos B denominado linfocitos B B-1, mientras que las CTH procedentes de la médula ósea dan lugar a la mayoría de los linfocitos B circulantes (linfocitos B foliculares). Los precursores de los linfocitos T salen del hígado fetal antes del nacimiento y de la médula ósea en fases posteriores de la vida, y circulan hacia el timo, donde finalizan su maduración. La mayoría de los linfocitos T $\gamma\delta$ procede de las CTH del hígado fetal, y la mayoría de los linfocitos T, que son linfocitos T $\alpha\beta$, se desarrollan a partir de las CTH procedentes de la médula ósea. En general en las primeras fases de la vida fetal se generan linfocitos B y T menos diversos. A pesar de sus diferentes localizaciones ana-

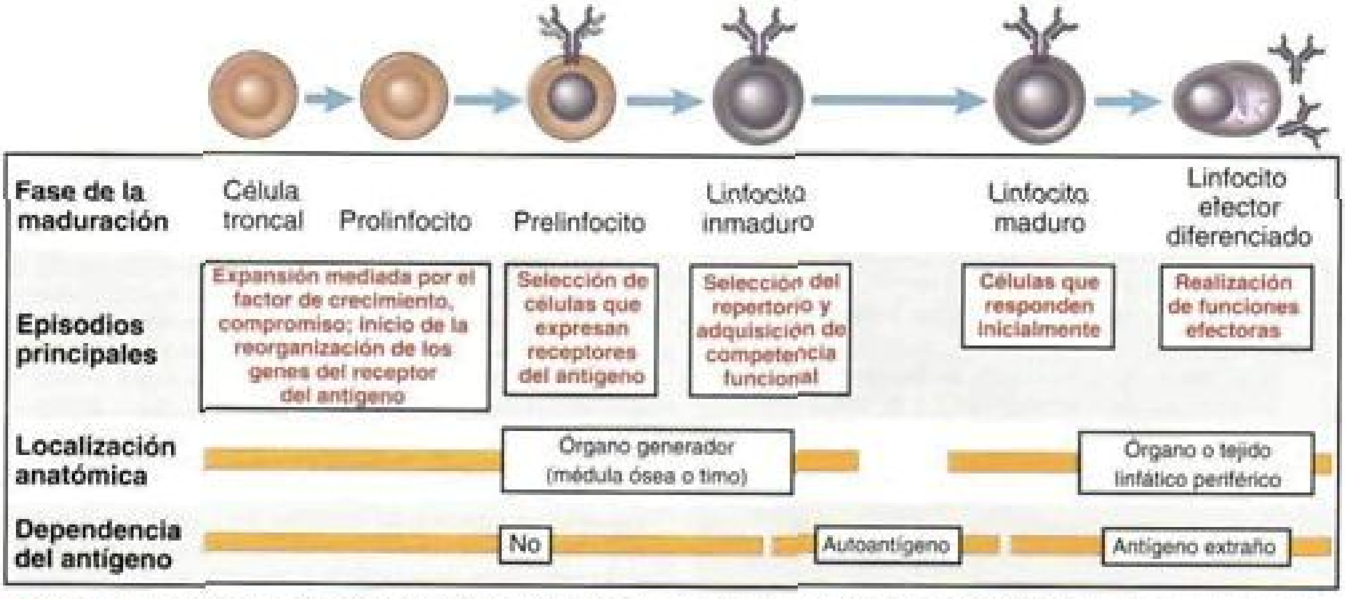

Fase de la maduración
Célula troncal
Prolinfocito
Prelinfocito
Linfocito inmaduro
Linfocito maduro
Linfocito efector diferenciado
Episodios principales
Expansión mediada por el factor de crecimiento, compromiso; inicio de la reorganización de los genes del receptor del antígeno
Selección de células que expresan receptores del antígeno
Selección del repertorio y adquisición de competencia funcional
Células que responden inicialmente
Realización de funciones efectoras
Localización anatómica
Órgano generador (médula ósea o timo)
Órgano o tejido linfático periférico
Dependencia del antígeno
No
Autoantígeno
Antígeno extraño

FIGURA 8-1 Fases de la maduración de los linfocitos. El desarrollo de los linfocitos B y T supone la secuencia de fases madurativas que se muestra. Se ilustra la maduración de los linfocitos B, aunque las fases básicas de la maduración de los linfocitos T son similares.

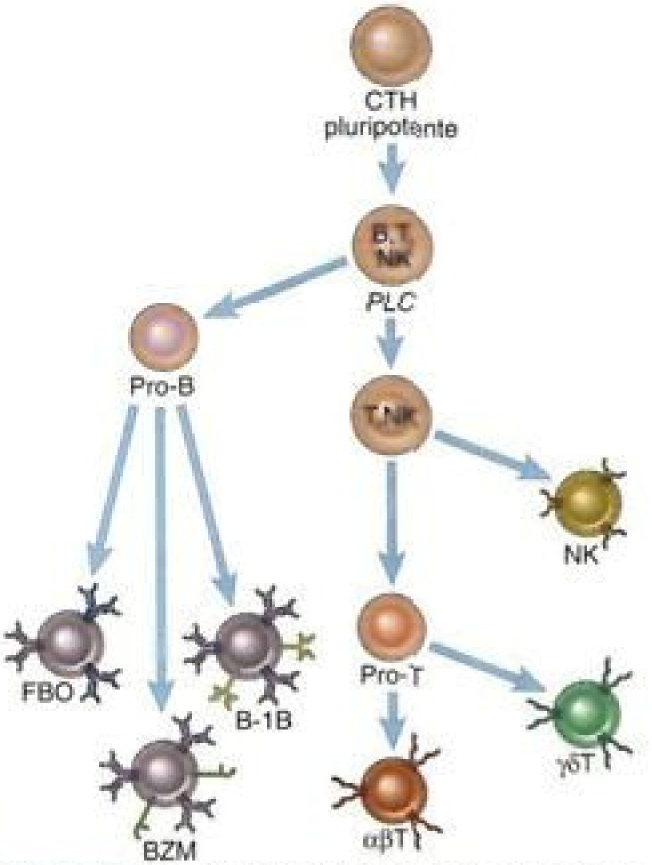


FIGURA 8-2 Las células troncales pluripotentes da lugar a linajes B y T diferenciados. Las células troncales hematopoyéticas (CTH) dan lugar a diferentes progenitores para los diversos tipos de células sanguíneas. Una de estas poblaciones progenitoras (que se muestra aquí) se denomina progenitor linfocítico común (PLC). Los PLC dan lugar principalmente a linfocitos B y T, aunque también pueden contribuir a los linfocitos NK y a algunas células dendríticas (no se muestran aquí). Los linfocitos pro-B pueden diferenciarse finalmente en linfocitos B foliculares (FO), linfocitos B de la zona marginal (ZM) y linfocitos B B-1. Los linfocito pro-T se pueden comprometer a los linajes de los linfocitos T αβ o γδ.

tómicas, los fenómenos de la diferenciación temprana de los linfocitos B y T son muy similares.

El compromiso hacia el linaje B o T depende de las instrucciones recibidas desde la superficie celular, seguidas por la inducción de reguladores de la transcripción específicos que llevan a un PLC a asumir específicamente un destino de linfocito B o linfocito T. Los receptores de la superficie celular y los factores de transcripción nucleares que contribuyen al compromiso se describirán más adelante en este capítulo.

El desarrollo temprano de los linfocitos B y T se caracteriza por la proliferación de los progenitores, estimulados principalmente por la citocina interleucina-7 (IL-7), lo que da lugar a un aumento acentuado del número de linfocitos. La proliferación garantiza que se generará una cantidad suficientemente grande de células progenitoras para proporcionar finalmente un repertorio muy variado de linfocitos específicos de antígeno. La IL-7 es producida por las células del estroma de la médula ósea y del timo. Ratones con mutaciones dirigidas en el gen de la IL-7 o en el gen del receptor de la IL-7 tienen deficiencias profundas de los linfocitos T y B maduros y una escasa maduración de los precursores de los linfocitos más allá de las primeras fases. Las mutaciones en una cadena del receptor de la IL-7, denominada cadena γ común porque la comparten varios receptores de citocinas, dan lugar a una inmunodeficiencia en los seres humanos denominada enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave ligada al X. Esta enfermedad se caracteriza por un bloqueo principalmente del desarrollo de los linfocitos T, puesto que los progenitores de los linfocitos B humanos proliferan sin las señales de IL-7 (véase capítulo 20). La actividad proliferativa del desarrollo temprano de los linfocitos, dirigida principalmente por la IL-7, cesa antes de que haya finalizado la reorganización de los genes de los receptores. La supervivencia y proliferación posteriores de los linfocitos en maduración dependen de las señales procedentes del receptor de los linfocitos pre-B y del receptor de los linfocitos pre-T. De hecho, la máxima expansión de los linajes de los linfocitos B y T se produce como consecuencia de la transmisión de señales de los prerreceptores del antígeno. Este es un importante punto de verificación para el desarrollo porque sólo los linfocitos que expresan receptores funcionales pueden avanzar hasta la fase siguiente.

Reorganización y expresión de los genes de los receptores del antígeno

La reorganización de los genes de los receptores del antígeno es el fenómeno fundamental del desarrollo de los linfocitos que dirige la generación de un repertorio diverso. Los productos génicos de los receptores de los antígenos también proporcionan señales que aseguran la supervivencia selectiva de los linfocitos con especificidades útiles. Como ya se ha analizado en los capítulos 4 y 7, cada clon de linfocitos B o T produce un receptor del antígeno con una estructura de unión al antígeno única. En cualquier persona puede haber 10^7 o más clones de linfocitos B y T diferentes, cada uno de ellos con un receptor único. La capacidad de cada persona de generar estos repertorios de linfocitos tan diversos ha evolucionado de una forma que no precisa un número tan grande de genes distintos de los receptores de los antígenos; en caso contrario, una gran proporción del genoma de los mamíferos tendría como objetivo codificar las moléculas de inmunoglobulinas (Ig) y de los receptores de los linfocitos T (RLT). Los genes de los receptores del antígeno funcionales se producen en los linfocitos B inmaduros en la médula ósea y en los linfocitos T inmaduros en el timo mediante un proceso de reorganización génica, que tiene como objetivo generar un gran número de exones que codifican la región variable utilizando una fracción relativamente pequeña del genoma. En cualquier linfocito en desarrollo dado, se selecciona de forma aleatoria uno de muchos segmentos del gen de la región variable y se une a un segmento de ADN en dirección 3'. Este proceso supone la generación de roturas de la doble hélice en puntos específicos y la reparación de esas roturas mediante un mecanismo conocido como unión de extremos no homólogos. La diversidad del repertorio linfocítico aumenta aún más mediante la adición y la eliminación aleatorias de nucleótidos durante la unión de diferentes segmentos génicos. Los fenómenos de reorganización del ADN que dan lugar a la producción de los receptores del antígeno no dependen de la presencia de antígenos ni están influidos por ellos. En otras palabras, como ha propuesto la hipótesis de la selección clonal, los receptores del antígeno se expresan antes del encuentro con los antígenos. Más adelante en este capítulo se van a analizar los detalles moleculares de la reorganización génica de los receptores del antígeno.

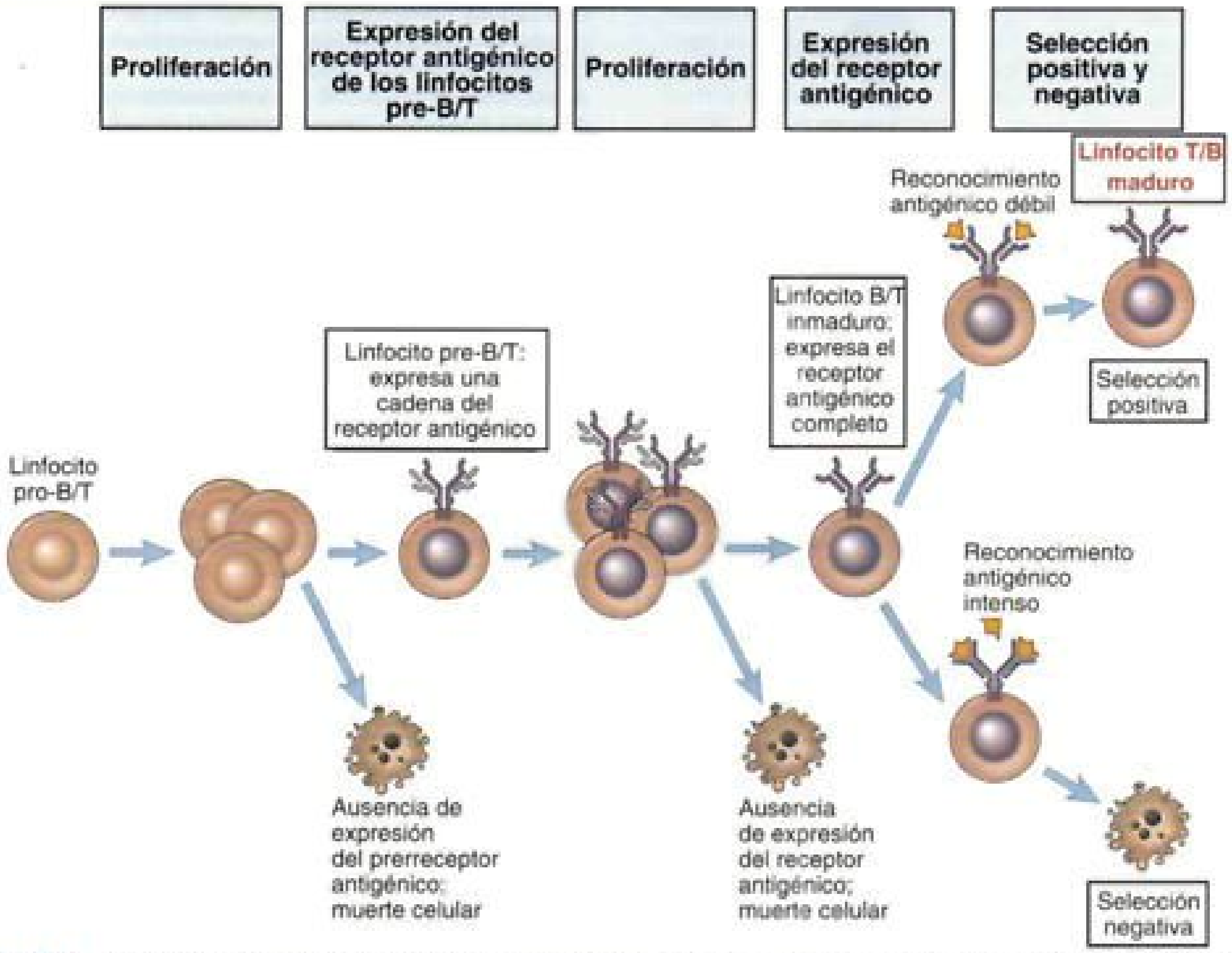

Proliferación
Expresión del receptor antigénico de los linfocitos pre-B/T
Proliferación
Expresión del receptor antigénico
Selección positiva y negativa
Linfocito T/B maduro
Reconocimiento antigénico débil
Linfocito B/T inmaduro: expresa el receptor antigénico completo
Selección positiva
Linfocito pre-B/T: expresa una cadena del receptor antigénico
Linfocito pro-B/T
Reconocimiento antigénico intenso
Ausencia de expresión del prerreceptor antigénico: muerte celular
Ausencia de expresión del receptor antigénico; muerte celular
Selección negativa

FIGURA 8-3 Puntos de verificación de la maduración de los linfocitos. Durante su desarrollo, los linfocitos que expresan los receptores necesarios para su proliferación y maduración continuas se seleccionan para sobrevivir, y las células que no expresan receptores funcionales mueren mediante apoptosis. La selección positiva y negativa conserva aún más células con especificidades útiles. La presencia de múltiples puntos de verificación garantiza que sólo finalicen su maduración las células que tengan receptores útiles.

Procesos de selección que modelan los repertorios de los linfocitos B y T

Los prerreceptores del antígeno y los receptores del antígeno envían señales a los linfocitos en desarrollo, que son necesarias para la supervivencia de estos linfocitos y para su proliferación y su maduración continuas (figura 8-3). La reorganización de los genes de las inmunoglobulinas y de los receptores de los linfocitos T supone la adición y eliminación aleatorias de bases entre los segmentos génicos que se unen entre sí a fin de aumentar al máximo la diversidad. Sólo aproximadamente uno de cada tres linfocitos B y T en desarrollo que reorganiza un gen del receptor del antígeno hace una reorganización dentro del marco de lectura y por tanto es capaz de generar una proteína adecuada de longitud completa. En los linfocitos B en desarrollo, el primer gen del receptor del antígeno que se reorganiza completamente es el gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas o IgH. En los linfocitos T αβ, la cadena β del RLT se reorganiza primero. Las células que reorganizan con éxito sus genes de la cadena pesada de las Ig expresan la proteína de la cadena H de las Ig y ensamblan un prerreceptor del antígeno conocido como el receptor de los linfocitos pre-B (preRLB). De manera análoga, los linfocitos T en desarrollo que realizan una reorganización productiva del gen de la cadena β del RLT sintetizan la proteína de la cadena β del RLT y ensamblan un prerreceptor del antígeno conocido como receptor del linfocito pre-T (preRLT). En ausencia de expresión del prerreceptor del antígeno, las células que realizan reorganizaciones fuera del marco de lectura en los *locus* de la cadena μ de las Ig o de la cadena β del RLT experimentan una muerte celular programada. Parece que los complejos preRLB y preRLT ensamblajes, en ausencia de cualquier ligando conocido, proporcionan señales para la supervivencia, para la proliferación, para el fenómeno de exclusión alélica que se analiza más adelante y para el desarrollo posterior de las células de las fases tempranas de los linajes B y T.

Después del punto de verificación del prerreceptor del antígeno, los linfocitos se siguen desarrollando en los órganos linfáticos centrales y expresan el receptor del antígeno completo mientras todavía están inmaduros. En esta fase inmadura se pueden eliminar células potencialmente perjudiciales que reconocen con avidez estructuras propias, o se les puede inducir a que alteren sus receptores del antígeno, y se pueden conservar las células que expresan receptores del antígeno útiles (figura 8-4). La conservación de especificidades útiles supone un proceso denominado **selección positiva.** En el linaje de los linfocitos T la selección positiva garantiza la maduración de los linfocitos T cuyos receptores se unen con

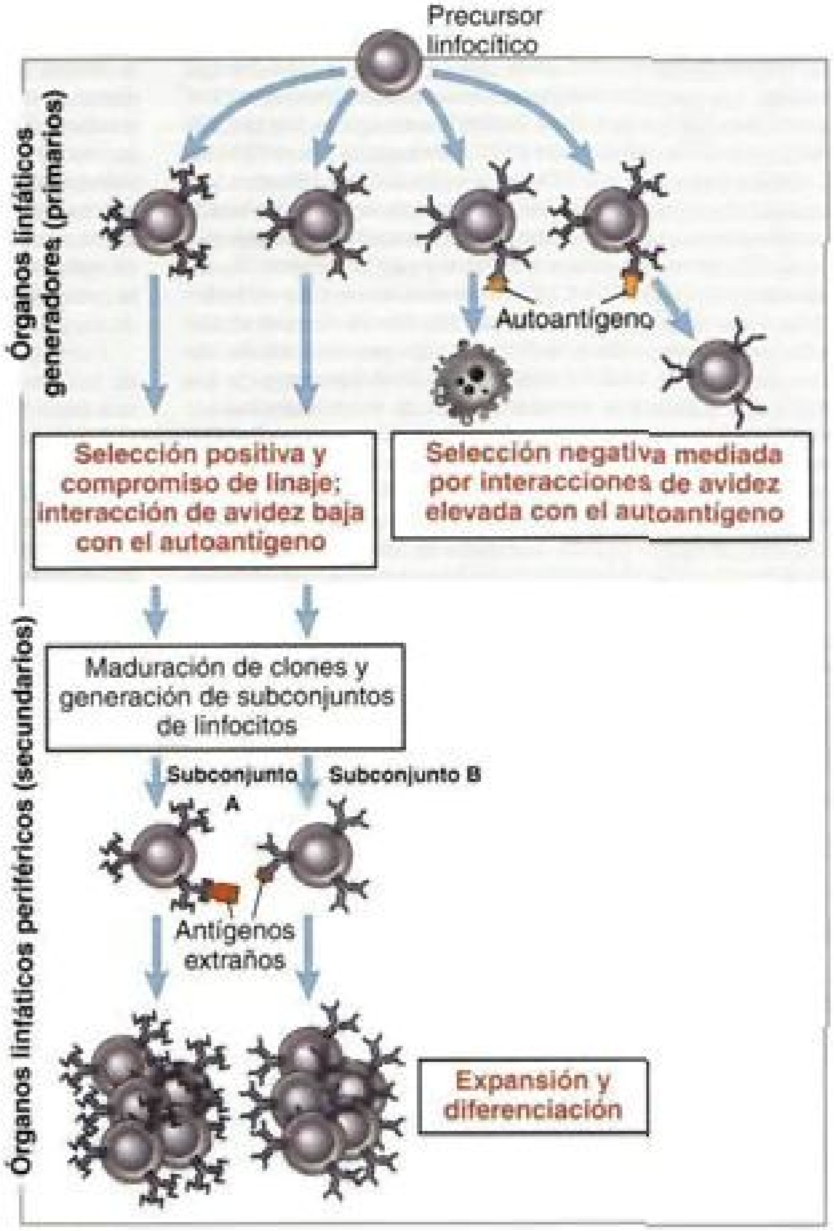

Precursor linfocítico
Órganos linfáticos generadores (primarios)
Autoantígeno
Selección positiva y compromiso de linaje; interacción de avidez baja con el autoantígeno
Selección negativa mediada por interacciones de avidez elevada con el autoantígeno
Órganos linfáticos periféricos (secundarios)
Maduración de clones y generación de subconjuntos de linfocitos
Subconjunto A
Subconjunto B
Antígenos extraños
Expansión y diferenciación

FIGURA 8-4 Procesos de selección en la maduración de los linfocitos. Después de que clones inmaduros de linfocitos de los órganos linfáticos generadores expresan receptores del antígeno, son sometidos a procesos de selección tanto positiva como negativa. En la selección positiva, los precursores de los linfocitos con receptores del antígeno que se unen a algún ligando propio con avidez baja son seleccionados para sobrevivir y seguir madurando. Estos linfocitos seleccionados positivamente entran en los tejidos linfáticos periféricos, donde responden a antígenos extraños. En la selección negativa, los linfocitos que se unen a los antígenos presentes dentro de los órganos generadores con elevada avidez reciben señales que llevan a *la muerte celular o que inducen una ulterior reorganización* de los genes del receptor del antígeno, proceso que se conoce como edición del receptor. En consecuencia, el repertorio de los linfocitos maduros carece de células capaces de responder a estos autoantígenos. El diagrama ilustra la selección de los linfocitos B; los principios son los mismos para los linfocitos T, excepto que no hay edición del receptor en el linaje T.

baja avidez (débilmente) a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) propias. Los linfocitos T maduros cuyos precursores fueron seleccionados positivamente por las moléculas del CPH propio en el timo son capaces de reconocer antígenos peptídicos extraños presentados por las mismas moléculas del CPH propio en las células presentadoras de antígeno en los tejidos periféricos. La selección positiva proporciona señales para la supervivencia tanto de los linfocitos B como de los linfocitos T que han reorganizado correctamente ambas cadenas de sus receptores del antígeno.

La **selección negativa** es el proceso que elimina o altera los linfocitos en desarrollo cuyos receptores del antígeno se unen fuertemente a los antígenos propios presentes en los órganos linfáticos generadores. Tanto los linfocitos B en desarrollo como los linfocitos T en desarrollo son susceptibles a la selección negativa durante un período corto después de de que se expresen por primera vez los receptores del antígeno. Los linfocitos T en desarrollo con una afinidad elevada por los autoantígenos son eliminados mediante apoptosis, un fenómeno conocido como **eliminación clonal**. Se puede inducir a los linfocitos B inmaduros intensamente autorreactivos a que hagan más reorganizaciones del gen de las Ig y de esta manera escapen a la autorreactividad. Este fenómeno se denomina **edición del receptor**. La selección negativa de los linfocitos en desarrollo es un mecanismo importante para mantener la tolerancia a muchos autoantígenos; esto se denomina tolerancia central (véase capítulo 11).

Generación de las subpoblaciones de linfocitos

Otra característica importante del desarrollo de los linfocitos que parece estar asociado mecánicamente a la selección positiva es la generación de subconjuntos funcionalmente distintos en los linajes T y B (véase figura 8-4). El proceso de selección positiva facilita señales de compromiso de linaje producción de Ig. Estas diferencias se produjeron porque durante el desarrollo de los linfocitos B se produce la recombinación de secuencias de ADN dentro de los *locus* que codifican las cadenas pesadas y ligeras de las Ig. Además, se producen reorganizaciones similares durante el desarrollo de los linfocitos T en los *locus* que codifican las cadenas polipeptídicas de los RLT. La reorganización de los genes de los receptores del antígeno se comprende mejor si se describe primero la organización no reorganizada, o en línea germinal, de los genes de las Ig y los RLT y después se describe su reorganización durante la maduración de los linfocitos.

Organización en línea germinal de los genes de las Ig y los RLT

Las organizaciones de los locus génicos de las Ig y de los RLT son muy similares y se caracterizan por la separación espacial de las secuencias que se deben unir entre sí para producir genes funcionales que codifican las proteínas de los receptores del antígeno. Se van a describir primero los *locus* de las Ig y después se los va a comparar con los *locus* de los RLT.

Organización de los *locus* de los genes de las Ig

Tres *locus* separados codifican, respectivamente, todas las cadenas pesadas de las Ig, la cadena ligera κ de las Ig y la cadena ligera λ de las Ig. Cada *locus* está en un cromosoma diferente La organización de los genes de las Ig humanas se ilustra en la figura 8-5, y la relación de los segmentos génicos después de la reorganización con los dominios de las proteínas de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig se muestra en la figura 8-6A. Los genes de las Ig se organizan esencialmente de la misma forma en todos los mamíferos, aunque sus localizaciones cromosómicas y el número y secuencia de los diferentes segmentos génicos en cada uno de los *locus* son variables. Cada uno de los *locus* de las Ig en la línea germinal está formado por múltiples copias de al menos dos tipos diferentes de segmentos génicos, los segmentos V y J que están en dirección 5' respecto a los exones de la región constante (c). Además, el *locus* de la cadena pesada de las Ig tiene segmentos de diversidad (D). Dentro de cada *locus*, los conjuntos de cada uno de los tipos de segmento génicos están separados entre sí por segmentos de ADN no codificador.

En el extremo 5' de cada uno de los *locus* de las Ig hay un grupo de **segmentos génicos V**, de modo que cada uno de los genes V del grupo mide aproximadamente 300 pares de bases de longitud. Los números de segmentos de los genes V varían mucho entre los diferentes *locus* de las Ig y de unas especies a otras. Por ejemplo, hay aproximadamente 35 genes V en el *locus* de la cadena ligera κ humana y aproximadamente 100 genes funcionales en el *locus* de la cadena pesada humana, mientras que el *locus* de la cadena ligera λ del ratón tiene sólo dos genes V y el *locus* de la cadena pesada del ratón tiene más de 1000 genes V. Los segmentos génicos V de cada *locus* están distribuidos en grandes fragmentos de ADN de hasta 2000 kilobases de longitud. Localizado en dirección 5' a cada segmento V hay un exón guía que codifica los 20 a 30 aminoácidos N-terminales de la proteína traducida. Estos aminoácidos son moderadamente hidrófobos

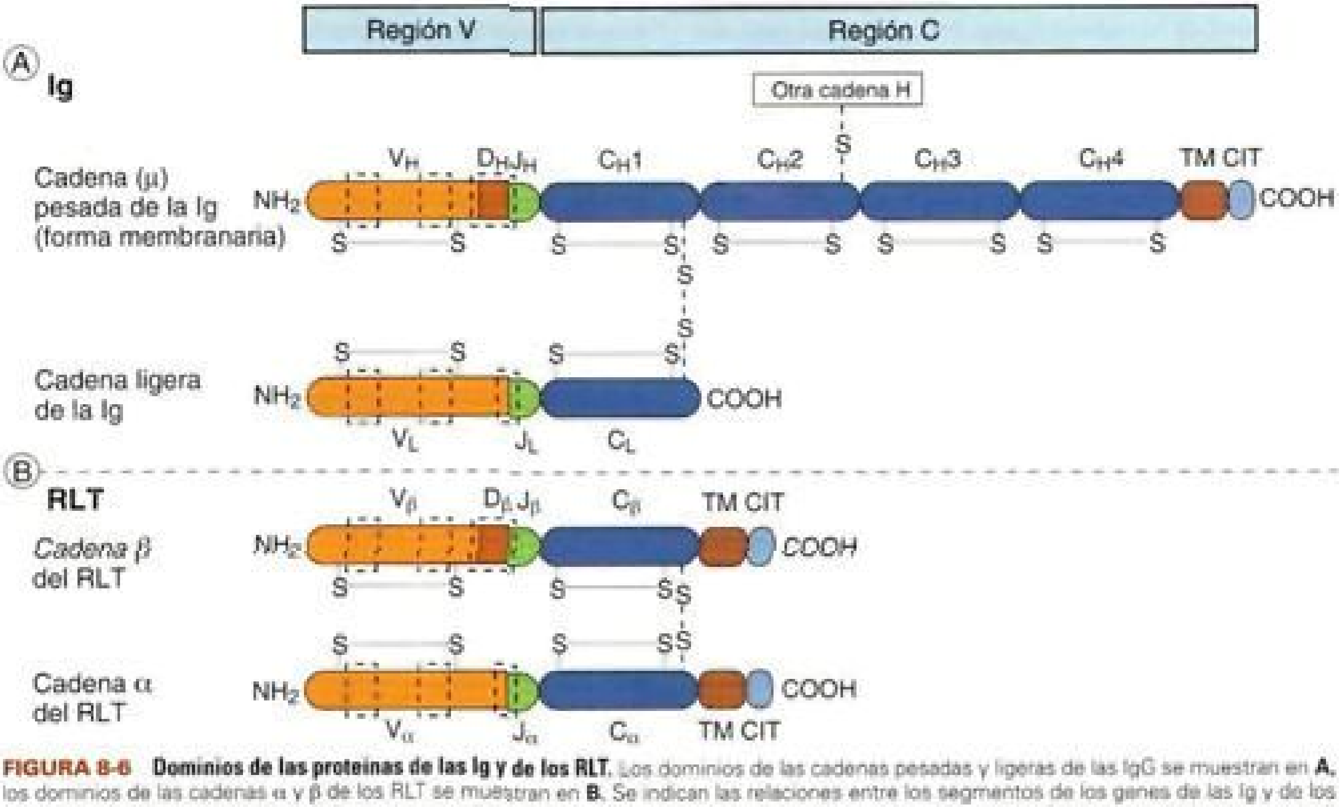


FIGURA 8-6 Dominios de las proteínas de las Ig y de los RLT. Los dominios de las cadenas pesadas y ligeras de las IgG se muestran en **A**, los dominios de las cadenas α y β de los RLT se muestran en **B**. Se indican las relaciones entre los segmentos de los genes de las Ig y de los RLT y la estructura en dominios de las cadenas polipeptídicas de los receptores del antígeno. Las regiones V y C de cada polipéptido son codificadas por diferentes segmentos génicos. Las localizaciones de los puentes disulfuro (S-S) dentro de cada cadena y entre distintas cadenas son aproximadas. Las zonas de los cuadros discontinuos son las regiones hipervariables (determinantes de la complementariedad). En la cadena μ de las Ig y en las cadenas α y β del RLT, los dominios transmembranario (TM) y citoplásmico (CIT) son codificados por exones distintos.

y constituyen el péptido guía (o péptido señal). Las secuencias señal se encuentran en todas las proteínas secretadas y transmembranarias recién sintetizadas y participan en la orientación de los polipéptidos nacientes que se están generando sobre los cromosomas unidos a la membrana hacia la luz del retículo endoplásmico (RE). Aquí se escinden rápidamente las secuencias señal y ya no están presentes en las proteínas maduras. En dirección 5′ a cada uno de los exones guía hay un promotor del gen V en el que se puede iniciar la transcripción, pero esto se produce con más eficiencia, como se señala más adelante, después de la reorganización.

A distancias variables en dirección 3′ de los genes V hay varios **segmentos J** que están íntimamente asociados a exones de la región constante en dirección 3′. Los segmentos J miden típicamente de 30 a 50 pares de bases de longitud y están separados por secuencias no codificadoras. Entre los segmentos V y J del *locus* de la IgH hay otros segmentos conocidos como segmentos D. En el *locus* de la cadena pesada de las Ig humanas, en dirección 5′ a toda la matriz de segmentos génicos C_H, hay un grupo de seis segmentos J funcionales y un grupo de más de 20 segmentos D. En el *locus* de la cadena κ humana hay un grupo de cinco segmentos J en dirección 5′ a C_κ, y en el *locus* λ humano hay un segmento J en dirección 5′ a cada uno de los cuatro genes C_λ funcionales.

Cada *locus* de las Ig tiene una reorganización y un número de genes de la región C distintos. En los seres humanos el *locus* de la cadena ligera κ de las Ig tiene un único gen C (C_κ) y el *locus* de la cadena ligera λ tiene cuatro genes C funcionales (C_λ). El *locus* de la cadena pesada de las Ig tiene nueve genes C (C_H), dispuestos en una organización en tándem, que codifican las regiones C de los nueve isotipos y subtipos diferentes de las Ig (véase capítulo 4). Los genes C_κ y C_λ están formados cada uno de ellos por un único exón que codifica todo el dominio C de las cadenas ligeras. Por el contrario, cada uno de los genes C_H está formado por cinco o seis exones. Tres o cuatro exones (cada uno de ellos de un tamaño similar a un segmento génico V) codifican la región C completa de cada uno de los isotipos de las cadenas pesadas, y dos exones de menor tamaño codifican los extremos carboxi terminales de la forma membranaria de cada una de las cadenas pesadas de las Ig, incluidos los dominios transmembranario y citoplásmico de las cadenas pesadas (véase figura 8-6A).

En una proteína de una cadena ligera de una Ig (κ o λ), el dominio V es codificado por los segmentos génicos V y J, mientras que en la proteína de la cadena pesada de las Ig el dominio V es codificado por los segmentos génicos V, D y J (véase figura 8-6A). La unión VDJ que incluye los segmentos D y J y todos los aminoácidos de unión en el caso de las IgH (y las cadenas β de los RLT), o la unión VJ que incluye los segmentos J y las secuencias de unión en el caso de las cadenas ligeras de las IgG (o α del RLT), componen la tercera región hipervariable (también conocida como determinante de la complementariedad) (CDR3) de las moléculas de anticuerpos y los RLT. CDR1 y CDR2 son codificadas en la línea germinal en cada uno de los segmentos génicos V. Los dominios V y C de las moléculas de IgG (y de los RLT) comparten características estructurales que incluyen una estructura terciaria denominada plegamiento de las Ig. Como hemos señalado en el capítulo 7, las proteínas que incluyen esta estructura son miembros de la **superfamilia de las Ig** (véase capítulo 4, cuadro 4-2). Sobre la base de la organización en tándem de los genes V y C de cada uno de los *locus* de las Ig o del RLT, y por las homologías estructurales entre ellos, se piensa que estos genes evolucionaron a partir de la duplicación repetida de un gen primordial. Cada uno de los dominios de las Ig de las proteínas de las cadenas pesadas y ligeras lo codifica un único exón.

Las secuencias no codificadoras de los *locus* de las Ig tienen funciones importantes en la recombinación y la expresión génica. Como se verá más adelante, las secuencias que dictan la recombinación de diferentes segmentos génicos están adyacentes a cada uno de los segmentos codificadores en los genes de las Ig. También hay promotores génicos V, y otros elementos reguladores de actuación *cis*, como las regiones de control de los *locus*, los potenciadores y los silenciadores, que regulan la expresión génica al nivel de la transcripción.

Organización de los locus génicos del RLT

Los genes que codifican la cadena α del RLT, la cadena β del RLT y la cadena γ del RLT se localizan entre tres *locus* separados, y el *locus* de la cadena δ del RLT está contenido dentro del *locus* de la cadena α del RLT (figura 8-7). Cada uno de los *locus* del RLT en la línea germinal incluye segmentos génicos V, J y C. Además, los *locus* de la cadena β del RLT y de la cadena δ del RLT también tienen segmentos D, como el *locus* de la cadena pesada de las Ig. En el extremo 5′ de cada uno de los *locus* del RLT hay un grupo de varios **segmentos génicos V**, dispuestos de una forma muy similar a los segmentos génicos V de las Ig. En dirección 5′ a cada uno de los genes V del RLT hay un exón que codifica un péptido guía, y en dirección 5′ a cada uno de los exones guías hay un promotor para cada uno de los genes V.

A distancias variables en dirección 3′ de los genes V de los RLT están los **genes de la región C**. Hay dos genes C en cada uno de los *locus* RLT β (C_β) y RLT γ (C_γ) humanos y sólo un gen C en cada uno de los *locus* RLT α (C_α) y RLT δ (C_δ). Cada uno de los genes de la región C del RLT está formado por cuatro exones que codifican la región C extracelular, una pequeña región bisagra, el segmento transmembranario y la cola citoplásmica.

Los **segmentos J** se encuentran inmediatamente en dirección 5′ a los genes C en todos los *locus* de los RLT, y los **segmentos D** se encuentran sólo en los *locus* de las cadenas RLT β y RLT δ (que son similares al *locus* de la cadena pesada de las Ig). Cada uno de los genes C del RLT humano tiene su propio grupo asociado de segmentos J en dirección 5′. En las cadenas RLT α y γ (análogas a las cadenas ligeras de las Ig), el dominio V es codificado por los exones V y J, y en las proteínas RLT β y δ, el dominio V es codificado por los segmentos génicos V, D y J.

En la figura 8-6B se muestra la relación entre los segmentos génicos de los RLT y las correspondientes porciones de las proteínas de los RLT que codifican. Como en el caso de las moléculas de Ig, los dominios V y C del RLT adoptan una estructura terciaria en un plegamiento de Ig, y por tanto el RLT es un miembro de la superfamilia de proteínas de las Ig.

Recombinación V(D)J

La organización en la línea germinal de los *locus* de las Ig y los RLT que se ha descrito en la sección anterior aparece en todas las células del cuerpo. Los genes en la línea germinal no se pueden transcribir en un ARNm que dé lugar a las proteínas de los receptores del antígeno. Los genes funcionales de los receptores del antígeno se crean sólo en los linfocitos B y T en desarrollo después de los fenómenos de reorganización del ADN que hacen que segmentos génicos V, (D) y J seleccionados aleatoriamente se sitúen contiguos unos a otros. Este proceso de recombinación supone varios pasos secuenciales. Ini-

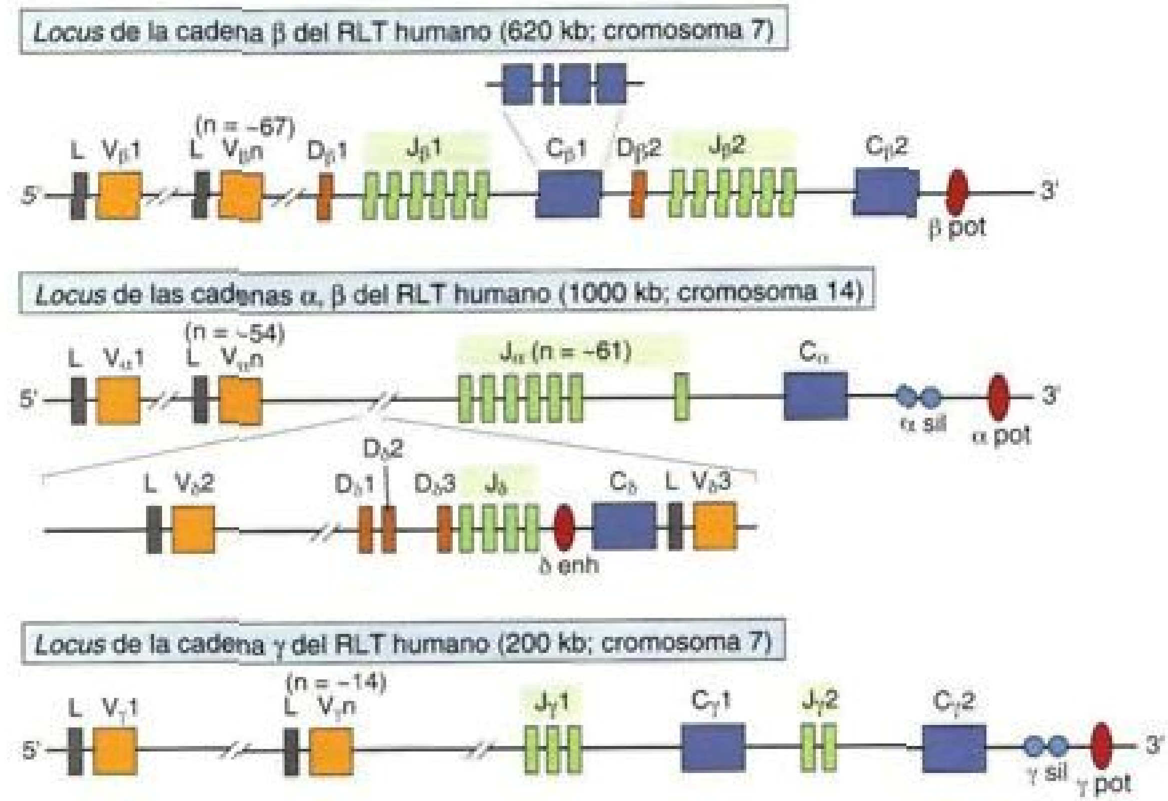

Locus de la cadena β del RLT humano (620 kb; cromosoma 7)
L Vβ1
(n = ~67)
L Vβn
Dβ1
Jβ1
Cβ1
Dβ2
Jβ2
Cβ2
5'
3'
β pot
Locus de las cadenas α, β del RLT humano (1000 kb; cromosoma 14)
(n = ~54)
L Vα1
L Vαn
Jα (n = ~61)
Cα
5'
3'
α sil
α pot
L Vδ2
Dδ2
Dδ1
Dδ3
Jδ
Cδ
L Vδ3
δ enh
Locus de la cadena γ del RLT humano (200 kb; cromosoma 7)
(n = ~14)
L Vγ1
L Vγn
Jγ1
Cγ1
Jγ2
Cγ2
5'
3'
γ sil
γ pot

FIGURA 8-7 Organización de los *locus* de los RLT en la línea germinal. Se muestran los *locus* de las cadenas β, α, γ y δ del RLT humano, según se indica. Los exones y los intrones no se han dibujado a escala, y no se muestran los seudogenes no funcionales. Cada gen C se muestra como un único recuadro, aunque está formado por diversos exones, como se ilustra para C_β. Los segmentos génicos que se indican como sigue: C, constante; D, diversidad; L, guía (denominado habitualmente secuencia de señal); J, unión; pot, potenciador; sil, silenciador (secuencias que regulan la transcripción génica del RLT); V, variable.

cialmente la cromatina se debe abrir en regiones específicas del cromosoma del receptor del antígeno para hacer que los segmentos génicos seleccionados aleatoriamente sean accesibles a la maquinaria de la recombinación. La recombinación supone la unión de los segmentos génicos correctos a través de inmensas distancias cromosómicas. Después se introducen escisiones en el ADN bicatenario en los extremos de estos segmentos, se añaden o se eliminan nucleótidos en los extremos rotos y finalmente los extremos procesados se ligan para producir genes de los receptores del antígeno en cada clon únicos pero diversos que se pueden transcribir de forma eficiente.

La recombinación de los genes de los receptores del antígeno se puede demostrar mediante una técnica denominada hibridación mediante el método Southern, que se utiliza para analizar el tamaño de los fragmentos de ADN que se producen mediante la digestión del ADN genómico con enzimas de restricción. Mediante este método se puede mostrar que los fragmentos de ADN generados por las enzimas que contienen los elementos de los genes de las Ig o del RLT tienen un tamaño diferente cuando el ADN procede de células que elaboran anticuerpos o RLT, respectivamente, respecto a cuando el ADN procede de células que no elaboran estos receptores del antígeno (figura 8-8). La explicación de estas diferencias de tamaño es que las regiones V y C de las cadenas de los receptores del antígeno son codificadas por diferentes segmentos génicos que están localizados muy lejos en las células embrionarias y no linfáticas y que se aproximan entre sí en las células comprometidas en la síntesis de anticuerpos o de RLT (es decir, en los linfocitos B y T).

El proceso de recombinación V(D)J en cualquier *locus* de las Ig o del RLT supone la selección de un gen V, un segmento J y un segmento D (cuando esté presente) en cada linfocito y la reorganización de estos segmentos génicos entre sí para formar un único exón V(D)J que codifica la región variable de la proteína receptora del antígeno. Las regiones C están situadas en dirección 3' al exón V(D)J, separadas por el mismo intrón J-C de la línea germinal en el ADN reorganizado, así como en el transcrito primario del ARN. El ayuste del ARN une entre sí el exón guía, el exón V(D)J y los exones de la región C, formando un ARNm que se puede traducir sobre los ribosomas unidos a la membrana para producir una de las cadenas del receptor del antígeno. Diferentes clones de linfocitos utilizan diferentes combinaciones de segmentos génicos V, D y J en cada uno de los *locus* correspondientes para generar cadenas de receptores funcionales (figura 8-9). Además, durante la recombinación V(D)J se añaden o se eliminan nucleótidos de las uniones. Como se analiza con más detalle más adelante, estos procesos contribuyen a la enorme diversidad de los receptores del antígeno. Los detalles y las características exclusivas de los procesos de reorganización de los genes de las Ig y del RLT se describirán cuando se considere la maduración de los linfocitos B y T, respectivamente.

Mecanismos de la recombinación V(D)J

La reorganización de los genes de las Ig y del RLT representan un tipo especial de fenómeno de recombinación no homóloga del ADN, mediado por las actividades coordinadas de varias enzimas, algunas de las cuales se encuentran sólo en

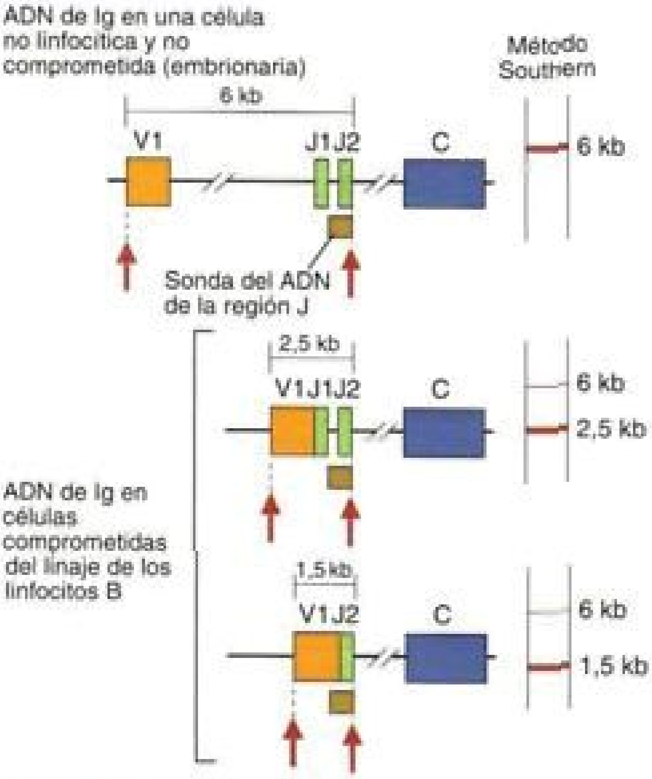

ADN de Ig en una célula no linfocítica y no comprometida (embrionaria)
Método Southern
6 kb
V1
J1 J2
C
6 kb
Sonda del ADN de la región J
2,5 kb
V1 J1 J2
C
6 kb
2,5 kb
ADN de Ig en células comprometidas del linaje de los linfocitos B
1,5 kb
V1 J2
C
6 kb
1,5 kb

FIGURA 8-8 Reorganizaciones de los genes del receptor del antígeno. Se muestra de forma esquemática el análisis mediante el método Southern del ADN procedente de células no linfocíticas y de dos poblaciones monoclonales originadas en el linaje B (p. ej., tumores de linfocitos B). El ADN es digerido con una enzima de restricción, se separan mediante electroforesis fragmentos de diferente tamaño y se depositan sobre un filtro. Los puntos en los que la enzima de restricción escinde el ADN se indican con flechas. El tamaño de los fragmentos que contienen el segmento J de la cadena ligera κ de las Ig se determina utilizando una sonda radiactiva que se une específicamente al ADN del segmento J. En el ejemplo hipotético que se muestra, el tamaño del segmento J que contienen fragmentos de ADN de cada uno de los dos linfocitos B es menor que el que procede del ADN no derivado de los linfocitos B. Esto indica que los puntos específicos donde la enzima de restricción corta el ADN están en una posición diferente en el genoma de los linfocitos B en comparación con las células distintas a los linfocitos B. Así, en los linfocitos B se ha producido una reorganización de la secuencia de ADN en la línea germinal en el *locus* de la cadena κ de la Ig. Obsérvese que el fragmento del ADN reorgandado puede ser mayor o menor que el fragmento del ADN en la línea germinal, dependiendo de la localización de los puntos en los que la enzima de restricción corta el ADN.

los linfocitos en desarrollo, mientras que otras son enzimas ubicuas para la reparación de las roturas del ADN bicatenario (RRBC). Los factores críticos específicos de los linfocitos que median la recombinación V(D)J reconocen cierta secuencias de ADN denominadas **secuencias señal para recombinación** (SSR), localizadas en dirección 3' a cada uno de los segmentos de los genes V, en dirección 5' a cada uno de los segmentos J y flanqueando a cada uno de los segmentos D a ambos lados (figura 8-10A). Las secuencias de señal de la recombinación están formadas por una secuencia muy conservada de 7 nucleótidos, denominada heptámero, habitualmente CACAGTG, localizada adyacente a la secuencia codificadora, seguida por un espaciador de exactamente 12 o 23 nucleótidos no conservados, seguido por una secuencia de 9 nucleótidos muy conservada y rica en AT denominada nonámero. Los espaciadores de 12 y de 23 nucleótidos corresponden a aproximadamente una o dos vueltas de una hélice de ADN, respectivamente, y probablemente sitúan dos heptámeros distintos en posiciones que son accesibles simultáneamente a las enzimas que catalizan el proceso de recombinación. Una enzima específica (que se describe más adelante) introduce roturas en las dos cadenas del ADN, produciendo una escisión entre el heptámero de la SSR y la secuencia codificadora V, D o J adyacente. Por ejemplo, en la recombinación de V a J de las cadenas ligeras de las Ig, las roturas se realizarán en dirección 3' a un segmento V y en dirección 5' a un segmento J. El ADN bicatenario interpuesto, que contiene extremos de señalización (los extremos que contienen el heptámero y el resto de la SSR), se elimina en forma de círculo, y esto se acompaña de la unión de los extremos codificadores V y J (figura 8-10B). Algunos genes V, especialmente en el *locus* Ig κ, tienen la misma orientación que los segmentos J, de modo que las SSR que están en dirección 5' a estos segmentos V y los que están en dirección 3' a los segmentos J no se «miran» entre sí. En estos casos, el ADN interpuesto se invierte y los exones V y J se alinean correctamente, y las SSR fusionadas no se eliminan, sino que se conservan en el cromosoma (figura 8-10C). La mayor parte de las reorganizaciones génicas de las Ig y de los RLT se produce mediante eliminación; se produce reorganización mediante inversión en hasta el 50% de las reorganizaciones del *locus* Ig κ. Se produce recombinación entre los segmentos sólo si uno de los segmentos está flanqueado por un espaciador de 12 nucleótidos y el otro está flanqueado por un espaciador de 23 nucleótidos; esto se denomina la regla de 12/23. Por tanto, un segmento codificador de «una vuelta» siempre se

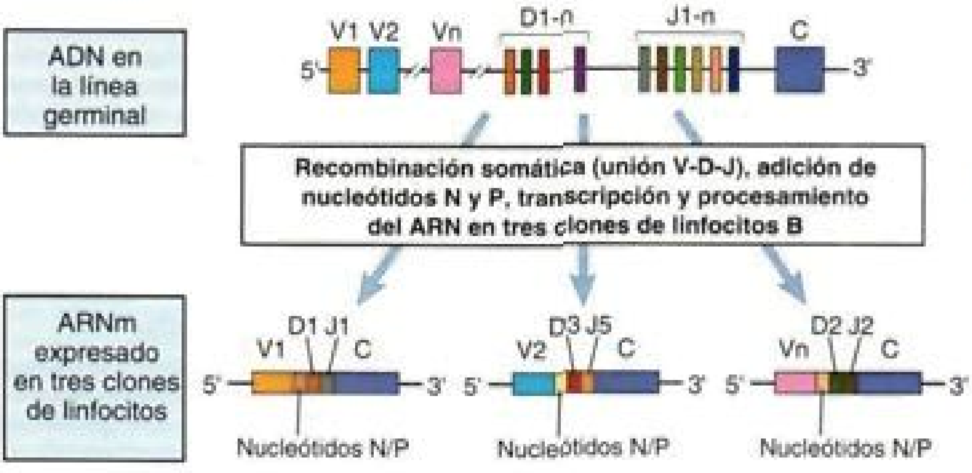

ADN en la línea germinal
V1 V2
Vn
D1-n
J1-n
C
5'
3'
Recombinación somática (unión V-D-J), adición de nucleótidos N y P, transcripción y procesamiento del ARN en tres clones de linfocitos B
ARNm expresado en tres clones de linfocitos
D1 J1
V1
C
5'
3'
Nucleótidos N/P
D3 J5
V2
C
5'
3'
Nucleótidos N/P
D2 J2
Vn
C
5'
3'
Nucleótidos N/P

FIGURA 8-9 Diversidad de los genes de los receptores del antígeno. A partir del mismo ADN en la línea germinal es posible generar secuencias de ADN recombinado y ARNm que difieren en sus uniones V-D-J. En el ejemplo que se muestra se producen tres ARNm del receptor del antígeno distintos a partir del mismo ADN en la línea germinal mediante la utilización de diferentes segmentos génicos y la adición de nucleótidos a las uniones.

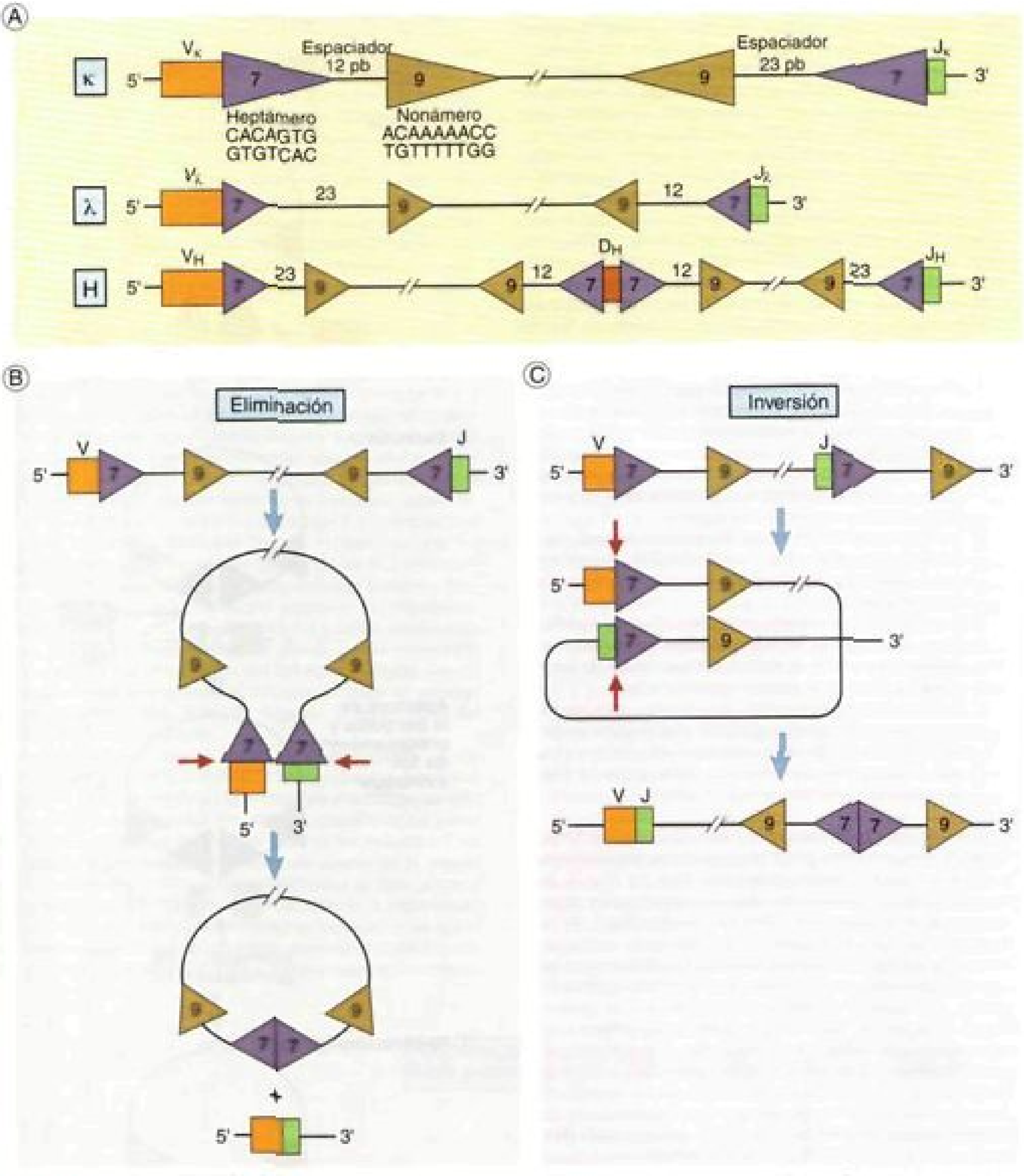

A
κ
5'
Vκ
7
Espaciador 12 pb
9
Heptámero
CACAGTG
GTGTCAC
Nonámero
ACAAAAACC
TGTTTTTGG
Espaciador 23 pb
Jκ
3'
λ
Vλ
23
12
Jλ
H
VH
DH
JH
B
Eliminación
V
J
5'
3'
C
Inversión
V
J

FIGURA 8-10 **Recombinación V(D)J.** Se demuestran las secuencias de ADN y los mecanismos que participan en la recombinación de los *locus* de los genes de las Ig. Las mismas secuencias y mecanismos se aplican a las recombinaciones de los *locus* del RLT. **A.** Las secuencias conservadas del heptámero (7 pb) y del nonámero (9 pb), separadas por espaciadores de 12 o 23 pb, están localizadas adyacentes a los exones V y J (para los *locus* κ y λ), o a los exones V, D y J (en el *locus* de la cadena H). La recombinasa de V(D)J reconoce estas secuencias de señal de recombinación y aproxima los exones. **B.** La recombinación de los exones V y J se puede producir mediante eliminación del ADN interpuesto y ligadura de los segmentos V y J o, **C,** si el gen V está en la orientación contraria, mediante inversión del ADN seguida por ligadura de los segmentos génicos adyacentes. Las flechas rojas indican los puntos en los que se escinden las secuencias de la línea germinal antes de su ligadura a otros segmentos génicos de las Ig o de los RLT.

recombina con un segmento de «dos vueltas». El tipo de SSR que flanquea (de una vuelta o dos vueltas) garantiza que se recombinen los segmentos génicos adecuados. Por ejemplo, en el *locus* de la cadena pesada de las Ig, tanto el segmento V como el segmento J tienen espaciadores de 22 nucleótidos y, por tanto, no se pueden unir directamente; se produce primero la recombinación de D a J, seguida por la recombinación de V a DJ, y esto es posible porque los segmentos D están flanqueados a ambos lados por espaciadores de 12 nucleótidos, lo que permite la unión D-J y posteriormente la unión V-DJ. Las secuencias señal de la recombinación que se describen aquí son exclusivas de los genes de las Ig y del RLT. Por tanto, la recombinación V(D)J es importante para los genes de los receptores del antígeno pero no para otros genes.

El proceso de recombinación V(D)J se puede dividir en cuatro fenómenos diferentes que se suceden de forma secuencial (figura 8-11):

1. *Sinapsis:* algunas porciones del cromosoma del receptor del antígeno son accesibles a la maquinaria de recombinación, y dos segmentos codificadores seleccionados con sus SSR adyacentes son aproximados por un fenómeno de formación de un bucle cromosómico y se mantienen en esta posición para su posterior escisión, procesamiento y unión.
2. *Escisión:* se generan enzimáticamente roturas en la doble cadena en las uniones entre las SSR y las secuencias codificadoras utilizando maquinaria específica del tejido linfático.
3. *Codificación y procesamiento:* los extremos codificadores rotos (pero no los extremos señal/SSR) son modificados por la adición o la eliminación de bases, y de esta manera se genera más diversidad.
4. *Unión:* los extremos codificadores rotos, así como los extremos señal, son aproximados y ligados por un proceso de reparación de las roturas de la doble cadena que se encuentra en todas las células y que se denomina unión de extremos no homólogos.

Dos proteínas codificadas por genes específicos del tejido linfático, denominados ***gen 1 de recombinación-activación*** y ***gen 2 de recombinación-activación*** (*Rag-1* y *Rag-2*), forman un complejo tetramérico que tiene una función importante en la recombinación V(D)J. La proteína Rag-1, de una forma similar a una endonucleasa de restricción, reconoce la secuencia del ADN en la unión entre un heptámero y un segmento codificador, y la escinde, pero es activa enzimáticamente sólo cuando forma un complejo con la proteína Rag-2. El complejo Rag-1/Rag-2 también se conoce como **recombinasa de V(D)J**. La proteína Rag-2 puede ayudar a unir el tetrámero Rag-1/Rag-2 a otras proteínas, incluyendo factores de accesibilidad que llevan estas proteínas a *locus* específicos de receptores génicos «abiertos» en momentos específicos y en fases definidas del desarrollo de los linfocitos. Las proteínas Rag-1 y Rag-2 contribuyen a mantener unidos entre sí segmentos génicos durante el proceso del plegamiento cromosómico o sinapsis. Después la proteína Rag-1 hace un corte (en una cadena) entre el extremo codificador y el heptámero. El extremo 3'OH liberado del extremo codificador después ataca a la otra hebra y forma una horquilla covalente. El extremo señal (que incluye el heptámero y el resto de la SSR) no forma una horquilla y se genera como un extremo terminal de ADN bicatenario romo que no es sometido a ningún procesamiento posterior. Esta rotura de

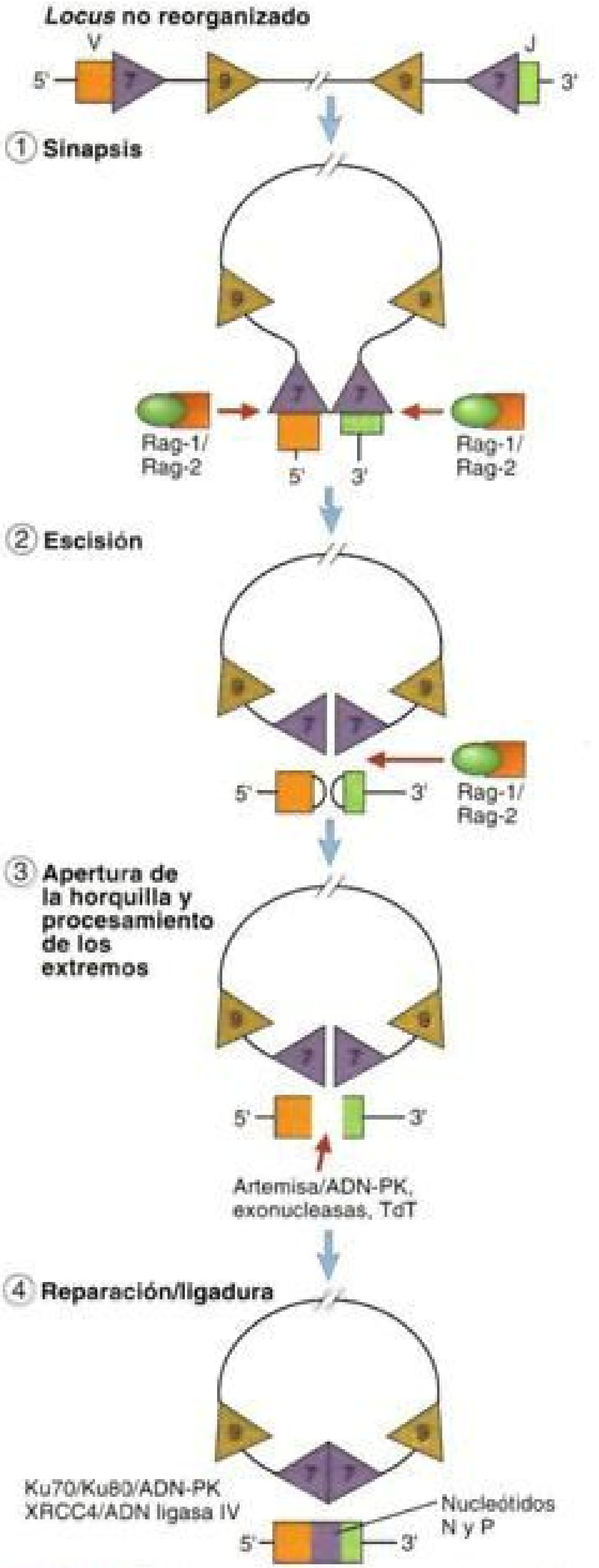


FIGURA 8-11 Fenómenos secuenciales durante la recombinación V(D)J. La sinapsis y la escisión del ADN en el límite entre el heptámero y el segmento codificante está mediada por Rag-1 y Rag-2. La horquilla final codificante es abierta por la endonucleasa Artemisa y los extremos rotos son separados por la maquinaria de NHEJ.

la doble cadena hace que una horquilla cerrada de un segmento codificador esté apuesta a la horquilla cerrada del otro extremo codificador y que los dos extremos romos señal estén situados uno al lado del otro. Las proteínas Rag-1 y Rag-2, aparte de generar las roturas de la doble cadena, también mantienen unidos los extremos de la horquilla y los extremos señal romos antes de la modificación de los extremos codificadores y del proceso de ligadura.

Después de la formación de las roturas de la doble cadena se deben resolver (abrir) las horquillas en las uniones codificadores, se deben añadir o eliminar bases de los extremos codificadores para garantizar una diversificación aún mayor, y después se deben unir correctamente todos los extremos rotos, los extremos codificadores entre sí y los extremos de señal entre sí.

La importancia de los genes *Rag* se manifiesta por el hallazgo de que los ratones con inactivación génica que carecen de *Rag-1* o de *Rag-2* no pueden producir las proteínas de las Ig y de los RLT y carecen de linfocitos B y T maduros. Las proteínas Rag-1 y Rag-2 muestran varias propiedades importantes. Primero, Rag-1 y Rag-2 son específicas de tipo celular y son producidas sólo en células de los linajes de los linfocitos B y T. Segundo, los genes *Rag* se expresan sólo en linfocitos inmaduros. Por tanto, la recombinación V(D)J es activa en los linfocitos B y T inmaduros pero no en células maduras, lo que explica por qué las organizaciones de los genes de las Ig y de los RLT no continúen en células que expresan receptores del antígeno funcionales. Tercero, los genes *Rag* se expresan principalmente en las fases G_0 y G_1 del ciclo celular y están silenciados en las células en proliferación. Se piensa que la restricción de la escisión y la recombinación del ADN a células que no se están dividiendo reduce al mínimo el riesgo de generar roturas inadecuadas del ADN durante la replicación del ADN o durante la mitosis.

La misma recombinasa media la reorganización en los *locus* de las Ig y del RLT. Como la reorganización funcional completa de los genes de las Ig se produce normalmente sólo en los linfocitos B inmaduros y la reorganización de los genes del RLT normalmente se produce sólo en los linfocitos T en desarrollo, algún mecanismo diferente aparte de la propia recombinasa debe controlar la especificidad de tipo celular y la especificidad de la fase de diferenciación de la recombinación. Es probable que la accesibilidad de los *locus* de las Ig a la recombinasa esté regulada de forma diferencial en los linfocitos B y T en desarrollo por varios mecanismos, como alteraciones de la estructura de la cromatina, metilación del ADN y actividad transcripcional basal en los *locus* no reorganizados.

Otra enzima específica del tejido linfático que actúa en fases posteriores a las proteínas Rag es la desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), que se analiza más adelante. Todas las otras enzimas que son cruciales para la recombinación V(D)J participan en el proceso de la unión de extremos no homólogos que media la reparación de las roturas de la doble hebra durante la recombinación V(D)J. Su función en la recombinación de los genes de las Ig y del RLT es reparar las roturas de la doble hebra introducidas por la recombinasa. Ku70 y Ku80 son proteínas para la unión de los extremos del ADN que se unen a las roturas y reclutan a la subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente del ADN (ADN-PK), una enzima para la reparación del ADN bicatenario. Esta enzima es defectuosa en ratones portadores de la mutación de la inmunodeficiencia combinada grave (*scid*) (véase capítulo 20). Igual que los ratones deficitarios en *Rag*, los ratones *scid* no producen linfocitos maduros. La ADN-PK fosforila y activa una enzima denominada Artemisa, que es una endonucleasa que abre las horquillas en los extremos codificadores. En ausencia de Artemisa, las horquillas no se pueden abrir y no se puede generar linfocitos T y B. Las mutaciones de Artemisa dan lugar a la ausencia de linfocitos T y B (capítulo 20). La ligadura de los extremos rotos procesados está mediada por la ADN ligasa IV.

Una de las consecuencias de la recombinación V(D)J es que el proceso lleva los promotores localizados inmediatamente 5' a los genes V muy cerca de los potenciadores en dirección 3' que están localizados en los intrones J-C, y también 3' de los genes de la región C (figura 8-12). Estos potenciadores maximizan la actividad transcripcional de los promotores del gen V y por tanto son importantes para la transcripción de nivel alto de los genes V reorganizados en los linfocitos.

Como en los genes de las Ig y los RLT se producen múltiples fenómenos de recombinación del ADN en los linfocitos B y T, y como estos puntos se hacen activos en relación con la transcripción después de la recombinación, los genes de otros *locus* se pueden translocar anormalmente a estos *locus*, y, en consecuencia, se pueden transcribir de forma aberrante. En tumores de linfocitos B y T, los oncogenes con frecuencia se translocan a los *locus* de los genes de las Ig o del RLT. Estas translocaciones cromosómicas se acompañan con frecuencia de aumento de la transcripción de los oncogenes y se piensa que son uno de los factores que da lugar al desarrollo de tumores linfáticos (cuadro 8-1).

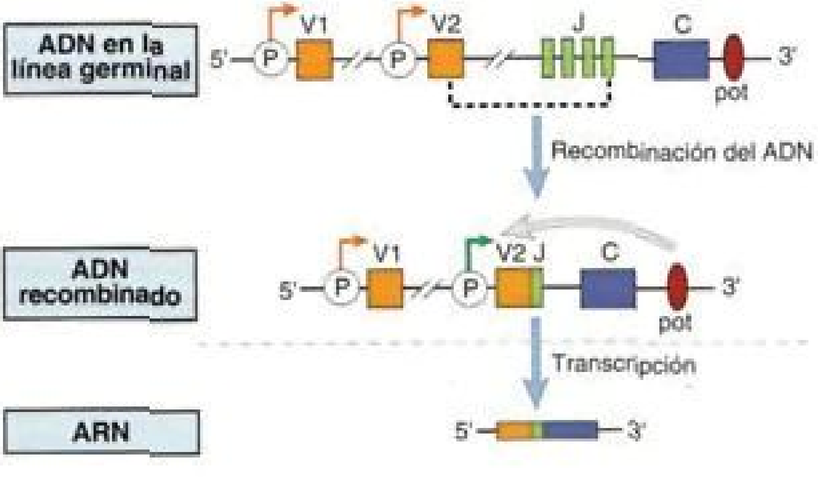


FIGURA 8-12 Regulación transcripcional de los genes de las Ig. La recombinación V-D-J aproxima las secuencias promotoras (que se muestran como P) al potenciador (pot). El potenciador favorece la transcripción del gen V reorganizado (V2, cuyo promotor activo se indica por una fecha verde gruesa).

Cuadro 8-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS EN LOS TUMORES DE LINFOCITOS

Los citogenetistas observaron por primera vez translocaciones cromosómicas recíprocas en linfomas y leucemias en los años sesenta, pero su importancia permaneció desconocida hasta casi 20 años después. En este momento, el secuenciado de las regiones de intercambio de los genes de la IgH en dos tumores diferentes de linfocitos B que tenían translocaciones, el linfoma de Burkitt humano y el plasmocitoma murino, mostró la presencia de segmentos de ADN que no procedían de los genes de las Ig. Se identificó el ADN «extraño» como una porción del protoncogén *C-MYC*, que normalmente reside en el cromosoma 8 en los seres humanos. Los protoncogenes son genes celulares normales que con frecuencia codifican proteínas que participan en la regulación de la proliferación, diferenciación y supervivencia celulares, como factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento o factores activadores de la transcripción. En las células normales su función está estrechamente regulada. Cuando estos genes se alteran por mutaciones, se expresan inadecuadamente o se incorporan y se reintroducen en células por retrovirus, pueden mostrar actividades potenciadas o aberrantes y actuar como oncogenes. La disfunción de los oncogenes es un mecanismo importante que lleva a un aumento del crecimiento celular y, en último término, a la transformación neoplásica. La translocación más frecuente en el linfoma de Burkitt es t(8;14), que afecta al *locus* de la cadena pesada de las Ig del cromosoma 14; con menos frecuencia se encuentran translocaciones t(2;8) o t(8;22), que afectan a los *locus* de las cadenas ligeras κ o λ, respectivamente. En todos los casos de linfoma de Burkitt *C-MYC* está translocado desde el cromosoma 8 a uno de los *locus* de las Ig, produciendo las translocaciones recíprocas 8;14, 2;8 o 8;22 que se encuentran en estos tumores. El producto del gen *C-MYC* es un factor de transcripción básico del tipo de hélice-bucle-hélice, y la translocación del gen lleva a una alteración de la regulación de su expresión. Todavía se conoce de forma incompleta la función de *C-MYC*, aunque activa la expresión de un gran número de genes que controlan el metabolismo, la síntesis proteica y la biogenia de los ribosomas, y por tanto favorece el crecimiento y la división celulares.

Como los genes de los receptores del antígeno normalmente experimentan varias reorganizaciones genéticas durante la maduración de los linfocitos, son las probables localizaciones de las translocaciones accidentales de genes distantes. El secuenciado del ADN de los genes del receptor del antígeno que participan en las translocaciones cromosómicas indica que estos errores se producen en el momento de un intento de reorganización V(D)J en los linfocitos pre-B y pre-T, durante la recombinación de intercambio en los linfocitos B de los centros germinativos, y posiblemente durante el proceso de hipermutación somática (también en los linfocitos B de los centros germinativos). Tiene interés que los linfomas humanos derivados de los linfocitos B de los centros germinativos, que dependen de la inestabilidad genómica regulada para diversificar sus genes de Ig, sean frecuentes y con frecuencia tengan translocaciones cromosómicas que afectan a los genes de las Ig. Por el contrario, los tumores procedentes de los linfocitos T maduros (que son estables genó-

Tipo de tumor	Translocación cromosómica	Genes que participan en la translocación
Derivados de los linfocitos B		
Linfoma de Burkitt	t(8;**14**)(q24.1;**q32.3**) la más frecuente	*C-MYC*, *IgH*
Leucemia linfoblástica aguda (LLA-pre-B)	t(12;**21**)(p13;q22) (25% de los casos infantiles)	*TEL1*, *AML1*
LLA-pre-B; también leucemia mielógena crónica	t(9;22)(q34;q11) (25% de las LLA en adultos, el 3% de las LLA infantiles)	*BCR*, *ABL* (cromosoma Filadelfia)
Linfoma folicular	t(**14**;18)(**q32.3**;q21.3)	*BCL-2*, *IgH*
Linfoma difuso de linfocitos B, tipo de células grandes	t(3;**14**)(q27;**q32.3**)	*BCL-6* (proteína de unión al ADN), *IgH*
Linfoma de células en manto	t(11;**14**)(q13;**q32.3**)	*CCND1 (CYCLIN D1)*, *IgH*
Derivados de los linfocitos T		
Leucemia linfoblástica aguda de linfocitos pre-T	t(1;**14**)(p32;**q11**) (5% de los casos); del(1p32) (20% de los casos)	*TAL1*, $TCR_{\alpha\delta}$; *TAL1*, *SCL*
Linfoma de linfocitos T, tipo anaplásico de células grandes	t(2;5)(p23;q35)	*ALK* (tirosina cinasa), *NPM* (función desconocida)

Estos son algunos ejemplos de translocaciones cromosómicas que se han clonado molecularmente en tumores linfáticos humanos. Cada translocación se indica por la letra t. El primer par de números se refiere a los cromosomas implicados, por ejemplo, (8;14), y el segundo par a las bandas de cada cromosoma, por ejemplo, (q24.1; q32.3). Las localizaciones cromosómicas normales de los genes de los receptores del antígeno (que se indican en negrita) son: IgH, 14q32.3; Igκ, 2p12; Igλ, 22q11.2; RLTαδ 14q11.2; RLTβ, 7q34; y RLTγ, 7p15.

micamente) son infrecuentes y sólo raras veces tienen translocaciones que afectan a los genes de los RLT. En algunas translocaciones asociadas a los tumores linfáticos, la rotura del ADN cerca de los protoncogenes se produce en sitios que recuerdan a las secuencias del heptámero y del nonámero, lo que indica que están producidas por una actividad aberrante de la V(D)J recombinasa. Sin embargo, en la mayoría de los casos (y, de forma más general, en todas las translocaciones que se encuentra en los tumores no linfáticos), estas secuencias no están presentes y se desconoce la causa de la rotura del ADN dentro de los protoncogenes o cerca de los mismos.

Desde el descubrimiento de las translocaciones de *C-MYC* en los linfomas de linfocitos B, se han identificado los genes implicados en las translocaciones en muchos otros tumores linfáticos (y no linfáticos) (véase tabla). En la mayoría de los casos estas translocaciones producen una alteración de la regulación de los factores de transcripción, de proteínas de supervivencia celular o de moléculas de transducción de señales, como las cinasas. Un gen que ha resultado ser particularmente importante en las leucemias agudas de linfocitos pre-B y en la leucemia mielocítica aguda es *AML1*, un gen del cromosoma 21 que codifica un miembro de la familia Runt de factores de transcripción. Aproximadamente el 25% de las leucemias linfoblásticas agudas de linfocitos pre-B tiene una translocación equilibrada (12;21) que produce un gen de fusión que codifica la porción de unión al ADN de *AML1* y el dominio de dimerización de TEL1, un miembro de la familia Ets de factores de transcripción. De forma similar, aproximadamente el 20% de las leucemias mielógenas agudas tiene una translocación (8;21) equilibrada que afecta a un factor de transcripción similar a Ets diferente, ETO, y AML1. En estos dos casos, las proteínas de fusión AML1 oncógenas parecen tener una actividad «negativa dominante» que inhibe la función de AML1 normal y produce un bloqueo de la diferenciación. Esto implica que la función normal de AML1 es promover la diferenciación terminal de los progenitores de las células sanguíneas, lo que se confirma por la observación de que los ratones con inactivación del gen *aml1* mueren durante la embriogenia por la imposibilidad de producir células sanguíneas. Las reorganizaciones cromosómicas más frecuentes en las leucemias agudas de linfocitos pre-T producen la expresión inadecuada de *TAL-1*, un gen que codifica un factor de transcripción básico de tipo hélice-bucle-hélice que parece interferir con la diferenciación de los linfocitos T. El cromosoma Filadelfia, que se encuentra en la leucemia mielógena crónica y en algunas leucemias linfoblásticas agudas, se crea por una translocación equilibrada t(9;22), que da lugar a un gen de fusión *BCR/C-ABL* que codifica una tirosina cinasa activa de forma constitutiva. El linfoma difuso de linfocitos B grandes, que es el linfoma más frecuente de los adultos, se asocia con frecuencia a translocaciones cromosómicas que alteran la regulación de la expresión de *BCL6*, que codifica un factor de transcripción que es necesario para el desarrollo de los linfocitos B de los centros germinales. Se piensa que la expresión inadecuada de *BCL6* bloquea el desarrollo de los linfocitos B más allá de la fase de centros germinales y que inhibe la función de genes (como *p53*) que responden a la lesión del ADN. La translocación (14;18) que se encuentra en más del 85% de otro linfoma frecuente de linfocitos B, el linfoma folicular, lleva a la sobrexpresión de un gen de supervivencia, *BCL2*, y a la prevención de la muerte celular programada.

Este cuadro ha sido escrito con la ayuda del Dr. Jon Aster, Department of Pathology, Brigham & Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston.

Generación de diversidad en los linfocitos B y T

La enorme diversidad de los repertorios de los linfocitos B y T maduros se genera principalmente por la reorganización de los genes de las Ig y del RLT. Varios mecanismos génicos contribuyen a esta diversidad, y la importancia relativa de cada mecanismo varía entre los diferentes *locus* de los receptores del antígeno (tabla 8-1). No se analiza aquí la hipermutación somática, un mecanismo de diversificación de los receptores exclusivo del linaje de los linfocitos B, que se analizará en el capítulo 10.

- **Diversidad combinatoria.** Los fenómenos de recombinación V(D)J afectan a múltiples segmentos génicos en la línea germinal que se pueden combinar de forma aleatoria, y diferentes combinaciones producen diferentes receptores del antígeno. El máximo número posible de combinaciones de estos segmentos génicos es el producto de los números de los segmentos de los genes V, J y (si está presente) D de cada uno de los *locus* de los receptores del antígeno. Por tanto, la magnitud de la diversidad combinatoria que se puede generar en cada *locus* refleja el número de segmentos de los genes V, J y D de ese *locus* en la línea germinal. Después de la recombinación somática y la expresión de las cadenas de los receptores del antígeno, la diversidad combinatoria aumenta aún más por la yuxtaposición de dos regiones V diferentes generadas de forma aleatoria (es decir, V_H y V_L en las moléculas de Ig y V_H y V_L en las moléculas de RLT). Por tanto, la diversidad combinatoria total es teóricamente el producto de la diversidad combinatoria de cada una de las dos cadenas que se asocian. Es probable que el grado real de diversidad combinatoria en los repertorios expresados por las Ig y por los RLT en cualquier individuo sea mucho menor que el máximo teórico. Esto es así porque no todas las recombinaciones de segmentos génicos tienen la misma probabilidad de ocurrir, y no todos los emparejamientos de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig o de las cadenas α y β de los RLT pueden formar receptores del antígeno funcionantes. Es importante señalar que como el número de segmentos V, J y D de cada *locus* está limitado (véase tabla 8-1), el número máximo posible de combinaciones es del orden de varios miles. Por supuesto, esto es mucho menor que la diversidad real de los receptores del antígeno de los linfocitos maduros.
- **Diversidad de la unión.** La mayor contribución a la diversidad de los receptores del antígeno procede de la eliminación o la adición de nucleótidos entre los segmentos V y D, D y J o V y J en el momento de la unión. Estos procesos dan lugar a variabilidad en las uniones de los segmentos génicos V, D y J, lo que se denomina diversidad de la unión. Una forma en la que puede ocurrir esto es que las endonucleasas eliminan nucleótidos de las secuencias en la línea germinal en los extremos de los segmentos génicos que van a recombinarse. Además, se pueden añadir en las uniones secuencias nuevas de nucleótidos que no estaban presentes en la línea germinal. Los segmentos codificadores (p. ej., los segmentos de los genes V y J) que son escindidos por Rag-1 forman bucles en horquilla cuyos extremos son con

Tabla 8-1. Contribuciones de diferentes mecanismos a la generación de diversidad en los genes de las Ig y de los RLT

Mecanismo	Inmunoglobulina		RLT αβ		RLT γδ	
Mecanismo	Cadena pesada	κ	α	β	γ	δ
Segmentos variables (V)	85	35	54	67	14	20–30
Segmentos de diversidad (D)	27	0	0	2	0	3
Segmentos D leídos en los tres marcos de lectura	Infrecuente	—	—	Con frecuencia	—	Con frecuencia
Diversificación de la región N	V-D, D-J	Ninguna	V-J	V-D, D-J	V-J	V-D1, D1-D2, D1-J
Segmentos de unión (J)	6	5	61	4	5	4
Posible repertorio total con diversidad en la unión	~10^{11}		~10^{16}		~10^{18}	

El número potencial de receptores antigénicos con diversidad en las uniones es muy superior al que puede generarse exclusivamente por las combinaciones de los segmentos génicos V, D y J. Obsérvese que, aunque el límite superior del número de proteínas de Ig o RLT que puede expresarse es muy elevado, se estima que cada individuo cuenta con el orden de 10^7 clones de linfocitos B y T con diferentes especificidades y receptores. En otras palabras, en realidad sólo se expresa una fracción del repertorio potencial.

frecuencia escindidos asimétricamente por Artemisa, de modo que una cadena del ADN es mayor que la otra (figura 8-13). La cadena más corta se debe prolongar con nucleótidos complementarios a la cadena más larga antes de la ligadura de los dos segmentos. Las menores longitudes de nucleótidos añadidos se denominan nucleótidos P, y su adición según la plantilla introduce nuevas secuencias en las uniones V-D-J. Otro mecanismo de diversidad de la unión es la adición aleatoria de hasta 20 nucleótidos no codificados por una plantilla denominados nucleótidos N (véase figura 8-13). La diversificación de la región N es más frecuente en las cadenas pesadas de las Ig y en las cadenas β y γ de los RLT que en las cadenas κ o λ de las Ig. Esta adición de nuevos nucleótidos está mediada por la enzima

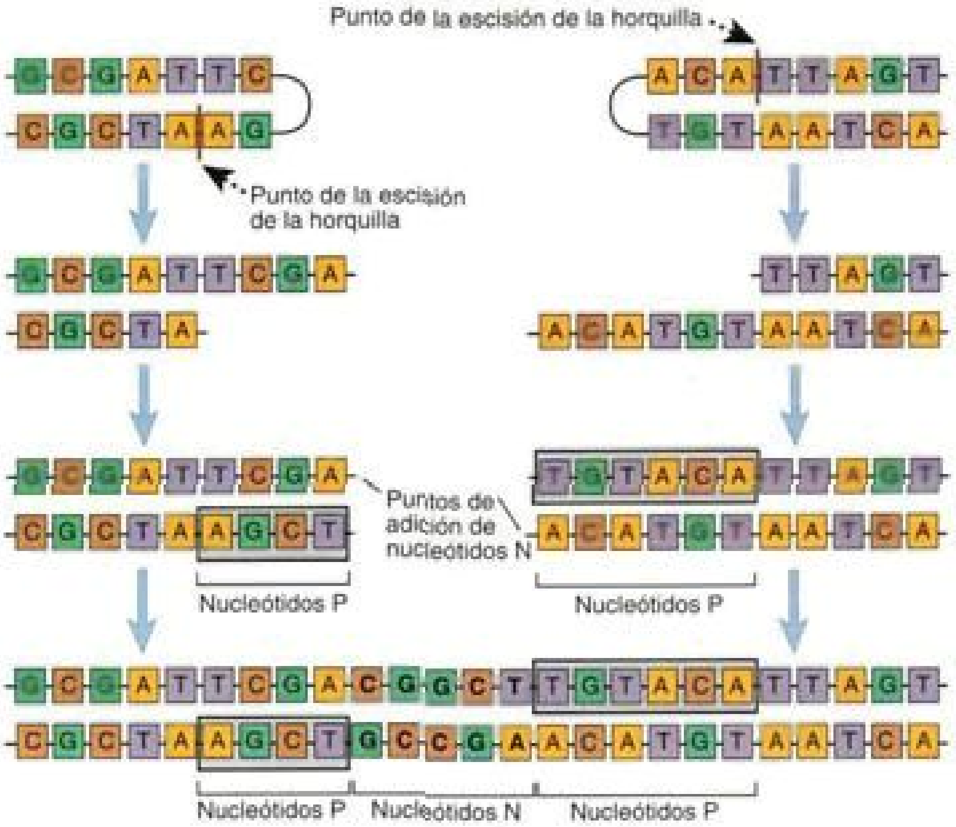

Punto de la escisión de la horquilla
Punto de la escisión de la horquilla
Puntos de adición de nucleótidos N
Nucleótidos P
Nucleótidos P
Nucleótidos P
Nucleótidos N
Nucleótidos P

FIGURA 8-13 Diversidad de la unión. Durante la unión de los diferentes segmentos génicos, la adición o la eliminación de nucleótidos puede llevar a la generación de nuevas secuencias de nucleótidos de aminoácidos en la unión. Los nucleótidos (secuencias P) se pueden añadir a horquillas escindidas de forma asimétrica sobre la plantilla de dichas horquillas. Otros nucleótidos (regiones N) se pueden añadir a los puntos de las uniones VD, VJ o DJ, pero no sobre una plantilla previa, por la acción de la enzima TdT. Estas adiciones generan secuencias nuevas que no están presentes en la línea germinal.

TdT (desoxinucleotidil transferasa terminal). En ratones deficitarios en TdT mediante inactivación génica, la diversidad de los repertorios de los linfocitos B y T es mucho menor que en ratones normales. La adición de nucleótidos P y de nucleótidos N en los sitios de recombinación puede introducir desplazamientos del marco de lectura, lo que teóricamente genera codones de terminación en dos de cada tres fenómenos de unión. Esta ineficacia es el precio que se paga por generar la diversidad.

Debido a la diversidad de la unión, las moléculas de anticuerpos y RLT muestran la variabilidad máxima en las uniones de las regiones V y C que forman la tercera región hipervariable, o CDR3. Las regiones CDR3 de las moléculas de Ig y RLT, que se forman en los sitios de recombinación V(D)J (véase figura 8-6), son también las porciones más importantes de estas moléculas para determinar la especificidad de la unión de los antígenos (véanse capítulos 4 y 7). De hecho, debido a la diversidad de la unión, los números de secuencias de aminoácidos diferentes que están presentes en las regiones CDR3 de las moléculas de Ig y RLT son mucho mayores que los números que pueden codificar los segmentos génicos en la línea germinal. Por tanto, la máxima diversidad de los receptores del antígeno se conserva en las regiones de los receptores que son las más importantes para la unión de los antígenos.

Aunque el límite teórico del número de proteínas de Ig y RLT que se puede producir es enorme (véase tabla 8-1), es probable que el número real de genes de Ig y RLT que se expresa en cada individuo sea sólo del orden de 10^7. Esto tal vez refleja el hecho de que la mayoría de los receptores que se generan de forma aleatoria no supera los procesos de selección necesarios para la maduración.

Una aplicación práctica de nuestro conocimiento de la diversidad de la unión es la determinación de la clonalidad de los tumores linfáticos que se han originado a partir de linfocitos B o T. Como todo clon de linfocitos expresa una región CDR3 del receptor del antígeno única, la secuencia de nucleótidos en el sitio de recombinación V(D)J actúa como marcador específico de cada clon. Así, mediante el secuenciado de las regiones de unión de los genes de las Ig o de los RLT en diferentes tumores de linfocitos B o T, incluso en un mismo paciente, se puede establecer si estos tumores se han originado en un único clon o de forma independiente a partir de clones diferentes. Además, se puede utilizar la amplificación de estas secuencias específicas de clon mediada por la reacción en cadena de la polimerasa como método sensible de detección para números pequeños de células tumorales en la sangre o en los tejidos.

Regulación transcripcional del desarrollo temprano de los linfocitos T y B

Como se ha señalado antes en este capítulo, todos los linfocitos se desarrollan a partir de los PLC que, a su vez, proceden de células troncales hematopoyéticas (véase figura 8-2). Los PLC de la médula ósea dan lugar principalmente a linfocitos B, y células similares a PLC que migran hacia el timo da lugar a los linfocitos T. El compromiso en los linajes B y T está orquestado por diferentes conjuntos de factores de transcripción (figura 8-14). La familia de proteínas Notch está formada por moléculas de la superficie celular que son escindidas proteolíticamente cuando interactúan con ligandos específicos de las células vecinas. Las porciones intracelulares escindidas de las proteínas Notch migran hacia el núcleo y modulan la expresión de genes específicos. Notch-1, que es miembro de la familia Notch, es activado en las células progenitoras y colabora con un factor de transcripción denominado GATA-3 para comprometer a los linfocitos en desarrollo en el linaje T. Estos reguladores de la transcripción contribuyen a la inducción de diferentes genes que son necesarios para el desarrollo posterior de los linfocitos T αβ. Los genes específicos en dirección 3' incluyen componentes del receptor de los linfocitos pre-T y de la maquinaria para la recombinación V(D)J. En los linfocitos B los factores de transcripción EBF y E2A contribuyen a la inducción de otro factor de transcripción denominado Pax-5, y estas tres proteínas nucleares colaboran para inducir el proceso de compromiso en el linaje B facilitando la expresión de diversos genes. Estos genes incluyen los que codifican las proteínas Rag-1 y Rag-2, los sustitutos de cadenas ligeras, y las proteínas Ig α y Ig β que contribuyen a la producción de señales a través del receptor de los linfocitos pre-B y del receptor de los linfocitos B.

Con esta introducción vamos a analizar el desarrollo de los linfocitos B y luego la maduración de los linfocitos T.

DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS B

Los principales fenómenos durante la maduración de los linfocitos B son la reorganización y la expresión de los genes de las Ig en un orden preciso, la selección y la proliferación de los linfocitos B en desarrollo en el punto de verificación del prerreceptor del antígeno y la selección del repertorio de los linfocitos B maduros. Antes del nacimiento los linfocitos B se desarrollan a partir de los precursores comprometidos en el hígado fetal; después del nacimiento los linfocitos B se generan en la médula ósea. La mayoría de los linfocitos B se origina en progenitores de la médula ósea adulta que inicialmente no expresan Ig, se convierten en linfocitos B inmaduros que expresan moléculas de IgM unidas a la membrana y después salen de la médula ósea para madurar principalmente en el bazo, donde los linfocitos B del linaje de los linfocitos B foliculares expresan IgM e IgD en su superficie celular. En el bazo estas células adquieren la capacidad de recircular y de poblar todos los órganos linfáticos periféricos. Los linfocitos B foliculares y recirculantes se dirigen específicamente a los folículos linfáticos y tienen la capacidad de reconocer antígenos extraños y de responder ellos. Se estima que el desarrollo de un linfocito B maduro a partir de un progenitor linfocítico tarda de 2 a 3 días en los seres humanos.

Fases del desarrollo de los linfocitos B

Durante su maduración, los linfocitos del linaje de los linfocitos B pasan por fases distinguibles, cada una de las cuales se caracteriza por marcadores de superficie celular distintos y un patrón específico de expresión del gen de la Ig (figura 8-15). La célula de la médula ósea más temprana comprometida en el linaje de los linfocitos B se denomina linfocito pro-B. Los linfocito pro-B no producen Ig, pero se pueden distinguir de otras células inmaduras por la expresión de moléculas de superficie restringidas al linaje B, como CD19 y CD10. Las proteínas Rag se expresan por primera vez en esta fase, y la primera recombinación de los genes de las Ig se produce en el *locus* de la cadena pesada. Esta recombinación une entre sí un segmento de un gen D y otro de un gen J, con la eliminación del ADN interpuesto

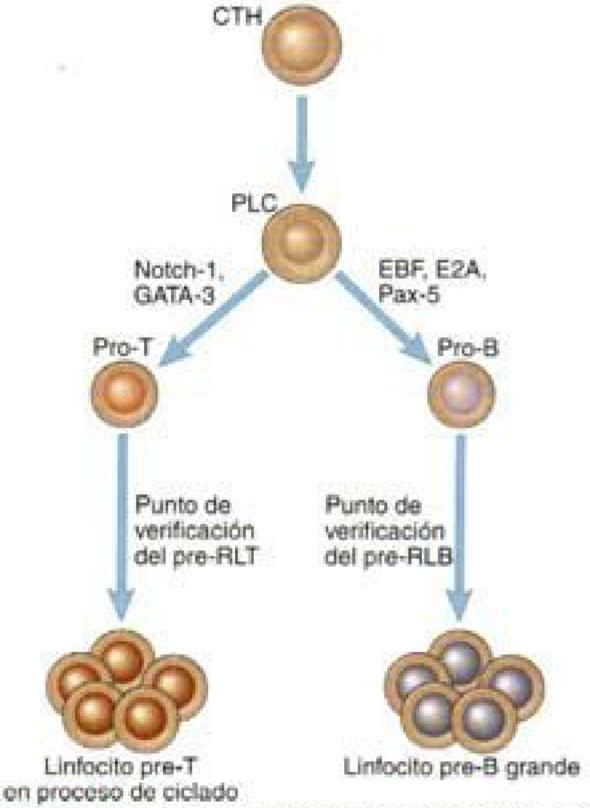

CTH
PLC
Notch-1, GATA-3
EBF, E2A, Pax-5
Pro-T
Pro-B
Punto de verificación del pre-RLT
Punto de verificación del pre-RLB
Linfocito pre-T en proceso de ciclado
Linfocito pre-B grande

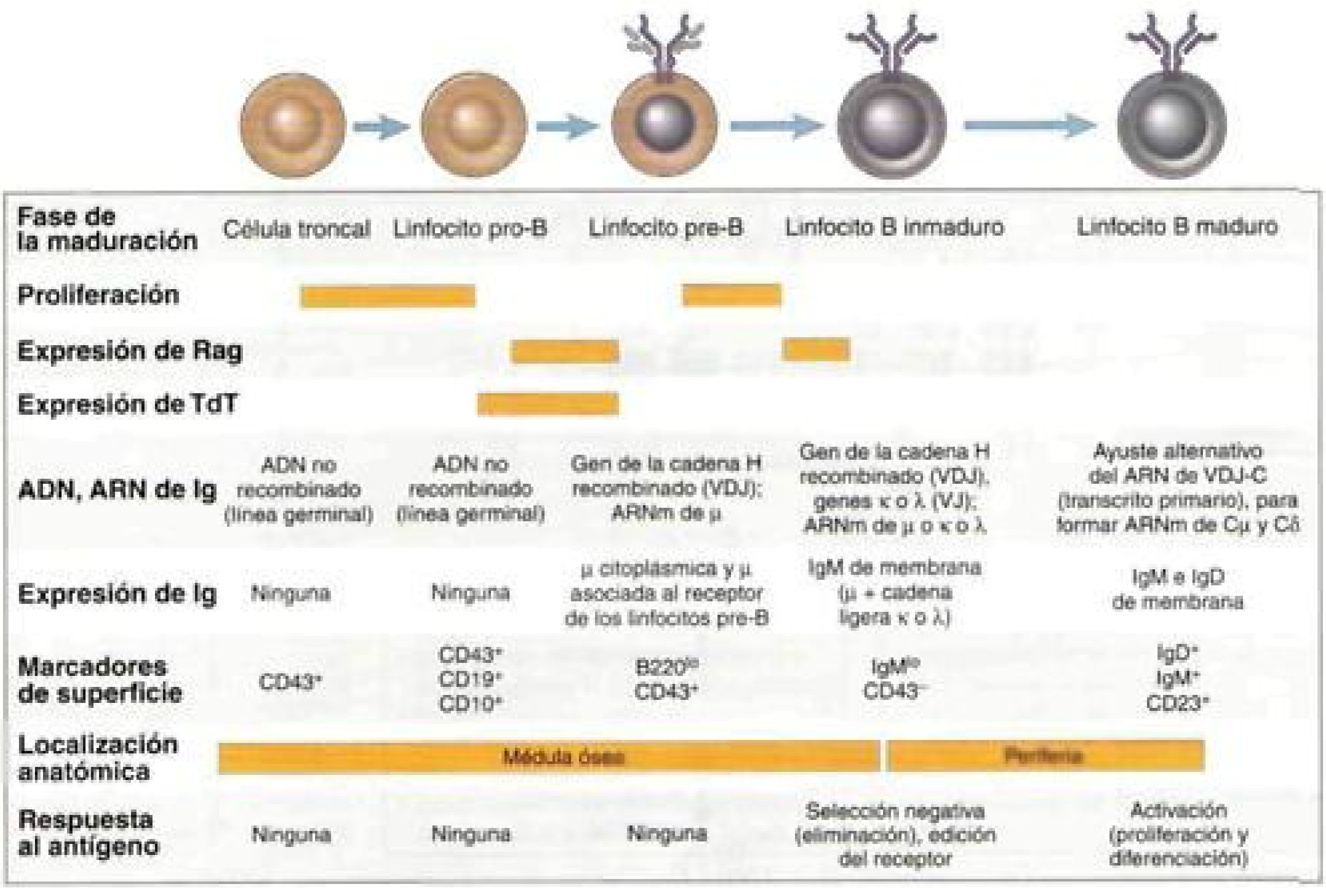
FIGURA 8-14 Reguladores transcripcionales específicos dirigen la diferenciación hacia los linajes B y T. La diferenciación hacia el linaje T depende de las señales suministradas por Notch-1, cuyo dominio intracelular media la activación transcripcional de los genes del linaje T en colaboración con otros factores de la transcripción como GATA-3. La diferenciación hacia el linaje B está mediada inicialmente por los factores de transcripción EBF y E2A, y posteriormente por Pax-5. Estos factores de transcripción actúan juntos para inducir la transcripción de genes específicos de los linfocitos B y de genes de la maquinaria de recombinación. CTH, célula troncal hematopoyética.

(figura 8-16A). Los segmentos D que están en dirección 5' al segmento D reorganizado, y los segmentos J que están en dirección 3' al segmento J reorganizado, no se ven afectados por esta recombinación (p. ej., D1 y J2 a J6 en la figura 8-16A). Después del fenómeno de recombinación D-J, uno de los muchos genes V 5' se une a la unidad DJ, dando lugar al exón VDJ reorganizado. En esta fase también se eliminan todos los segmentos V y D entre los genes V y D reorganizados. La combinación de V a DJ en el *locus* de la cadena H de las Ig se produce sólo en los precursores comprometidos de los linfocitos B y es un fenómeno crítico en la expresión de las Ig porque sólo el gen V reorganizado se transcribe posteriormente. La enzima TdT, que cataliza la adición, no sobre una plantilla previa, de nucleótidos N de la unión, se expresa fundamentalmente durante la fase de linfocito pro-B, donde se produce la recombinación VDJ en el *locus* de la IgH, y la concentración de TdT disminuye antes de la finalización de la recombinación V-J del gen de la cadena ligera. Por tanto, la diversidad de la unión atribuida a los nucleótidos N es más abundante en los genes de las cadenas pesadas reorganizados que en los genes de las cadenas ligeras. Los exones de la región C de la cadena pesada siguen separados del complejo VDJ por ADN que contiene los segmentos J distales y el intrón J-C. Se transcribe el gen de la cadena pesada de la Ig reorganizado para generar un transcrito primario que incluye el complejo VDJ reorganizado y los exones Cμ. Se añaden múltiples nucleótidos con adenina, denominados colas de poli-A, al extremo 3' del ARN de Cμ, después de la escisión en dirección 3' de uno de dos sitios de poliadenilación de consenso. El ARN nuclear experimenta ayuste, un fenómeno de procesamiento del ARN en el que se eliminan intrones y se unen entre sí exones. En el caso del ARN μ, se eliminan los intrones entre el exón guía y el exón VDJ, entre el exón VDJ y el primer exón del *locus* C_{μ} y entre cada uno de los exones posteriores de la región constante de C_{μ}, dando lugar a un ARNm ayustado para la cadena pesada μ. Si el ARNm deriva de un *locus* de Ig en el que la reorganización fue productiva (véase más adelante), la traducción del ARNm de la cadena pesada μ reorganizado da lugar a la síntesis de la proteína μ.

Para que una reorganización sea productiva (en el marco de lectura correcto), las bases se deben añadir o eliminar en las uniones en múltiplos de tres. Esto garantiza que el gen de la Ig reorganizado será capaz de codificar correctamente una proteína de Ig. Aproximadamente uno de cada tres linfocito pro-B hace reorganizaciones productivas en el *locus* IgH y, por tanto, puede seguir hasta sintetizar la proteína de la cadena pesada μ. Sólo las células que hacen reorganizaciones productivas sobreviven y siguen diferenciándose. Una vez que se ha hecho una reorganización de Igμ productiva, la célula deja de llamarse linfocito pro-B y se ha diferenciado a la fase de linfocito pre-B. Los linfocitos pre-B son células del linaje B en desarrollo que expresan la proteína Igμ pero que todavía tienen que reorganizar los *locus* de las cadenas ligeras. La cadena pesada μ se asocia a las proteínas λ5 y VpreB, también denominadas **sustitutos de cadenas ligeras**, que son homólogas estructuralmente a las cadenas ligeras κ y λ, pero que son invariables (es decir, son idénticas en todos los linfocitos pre-B) y sólo se sintetizan en los linfocito pro-B y en los linfocitos pre-B (figura 8-17A). Los complejos de μ, sustitutos de cadenas ligeras y proteínas transductoras de señales denominadas Igα e Igβ forman el prerreceptor del antígeno del linaje B, conocido como **receptor de los linfocitos pre-B** (pre-RLB). Igα e Igβ también forman parte del receptor de los linfocitos B en los linfocitos B maduros (véase capítulo 10). En las células que han realizado reorganizaciones correctas dentro del marco de lectura en el *locus* IgH, el pre-RLB dirigen la transición de linfocito pro-B a linfocito pre-B. Esto sucede, como se explica más arriba, en aproximadamente un tercio de los linfocito pro-B que han finalizado la reorganización VDJ en el *locus* IgH, y la producción de señales del pre-RLB es responsable de la mayor expansión de todo el desarrollo de las células del linaje B en la médula ósea.

- La importancia de los pre-RLB queda ilustrada por estudios de ratones con inactivación génica y de infrecuentes casos de deficiencias humanas de estos receptores. Por ejemplo, en ratones la inactivación del gen que codifica la cadena μ o uno de los sustitutos de las cadenas ligeras, denominado λ5, da lugar a una marcada reducción del número de linfocitos B maduros. Esto indica que el complejo μ-λ5 emite señales necesarias para la maduración de los linfocitos B y que si se altera uno de ambos genes la maduración no continúa.

No se sabe qué reconoce el pre-RLB, aunque actualmente hay consenso en que este receptor actúa de forma independiente del ligando, y cuando se ensambla está en la conformación «activada». Son necesarias numerosas moléculas



Fase de la maduración	Célula troncal	Linfocito pro-B	Linfocito pre-B	Linfocito B inmaduro	Linfocito B maduro
Proliferación		▬	▬		
Expresión de Rag		▬		▬	
Expresión de TdT		▬			
ADN, ARN de Ig	ADN no recombinado (línea germinal)	ADN no recombinado (línea germinal)	Gen de la cadena H recombinado (VDJ); ARNm de μ	Gen de la cadena H recombinado (VDJ), genes κ o λ (VJ); ARNm de μ o κ o λ	Ayuste alternativo del ARN de VDJ-C (transcrito primario), para formar ARNm de Cμ y Cδ
Expresión de Ig	Ninguna	Ninguna	μ citoplásmica y μ asociada al receptor de los linfocitos pre-B	IgM de membrana (μ + cadena ligera κ o λ)	IgM e IgD de membrana
Marcadores de superficie	CD43$^+$	CD43$^+$ CD19$^+$ CD10$^+$	B220^{lo} CD43$^+$	IgM^{lo} CD43$^-$	IgD$^+$ IgM$^+$ CD23$^+$
Localización anatómica	Médula ósea			Periferia	
Respuesta al antígeno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Selección negativa (eliminación), edición del receptor	Activación (proliferación y diferenciación)

FIGURA 8-15 Fases de la maduración de los linfocitos B. Se ilustran los fenómenos que corresponden a cada una de las fases de la maduración de los linfocitos B desde una célula troncal de la médula ósea hasta un linfocito B maduro. Se han utilizado varios marcadores de superficie además de los que se muestran para definir las diferentes fases de la maduración de los linfocitos B.

transmisoras de señales asociadas tanto al pre-RLB como al RLB para que las células superen con éxito el punto de verificación mediado por pre-RLB en la transición entre linfocito pro-B y linfocito pre-B. Una cinasa denominada tirosina cinasa de Bruton (Btk) es activada después del pre-RLB y es necesaria para transmitir señales desde este receptor que median la supervivencia, la proliferación y la maduración en la fase de linfocito pre-B y después de ella. En los seres humanos las mutaciones del gen ***BTK*** dan lugar a la enfermedad denominada **agammaglobulinemia ligada a X** (XLA), que se caracteriza por la falta de maduración de los linfocitos B (véase capítulo 20). En ratones las mutaciones de *btk* dan lugar a un defecto menos grave de los linfocitos B en una cepa de ratones denominada *Xid* (de inmunodeficiencia ligada a X). El defecto es menos grave que en la XLA porque los linfocitos pre-B murinos expresan una segunda cinasa similar a Btk denominada Tec que compensa el defecto de Btk.

El pre-RLB regula la reorganización posterior de los genes de las Ig de dos formas. Primero, si se produce una proteína μ a partir del *locus* de la cadena pesada recombinado en un cromosoma y forma un pre-RLB, este receptor envía señales para inhibir irreversiblemente la reorganización del *locus* de la cadena pesada de la Ig del otro cromosoma. Si la primera reorganización no es productiva, el alelo de la cadena pesada del otro cromosoma puede completar la reorganización VDJ en el *locus* IgH. Por tanto, en cualquier clon de linfocitos B, un alelo de la cadena pesada se reorganiza y expresa productivamente, y el otro está en la configuración en la línea germinal o se reorganiza de forma no productiva. En consecuencia, un linfocito B individual puede expresar proteínas de la cadena pesada de la Ig codificadas sólo por uno de los dos alelos heredados. Este fenómeno se denomina **exclusión alélica**, y contribuye a garantizar que todos los linfocitos B expresarán un único receptor, manteniendo de esta forma la especificidad clonal. Si ambos alelos experimentan reorganizaciones no productivas del gen de la IgH, la célula en desarrollo no puede producir cadenas pesadas de Ig, no puede generar una señal de supervivencia dependiente del pre-RLB y de esta forma experimenta la muerte celular programada. Esto ocurre con frecuencia y en parte explica por qué sólo una pequeña proporción de las células que se originan en los progenitores de los linfocitos B se convierten en linfocitos B maduros (véase figura 8-3). La exclusión alélica de las cadenas pesadas Ig supone cambios de la estructura de la cromatina en el *locus* de la cadena pesada que limitan la accesibilidad a la recombinasa de V(D) .

La segunda forma en la que el pre-RLB regula la recombinación V(D)J es mediante la estimulación de la reorganización del gen de la cadena ligera. Sin embargo, la expresión de la cadena μ no es absolutamente necesaria para la recombinación del gen de la cadena ligera, como muestra el hallazgo de que los ratones con inactivación génica que carecen del gen μ sí inician las organizaciones de los genes de las cadenas ligeras en algunos linfocitos B en desarrollo (que, por supuesto, no pueden expresar receptores del antígeno funcionales y avanzar hacia la madurez). El pre-RLB también contribuye a la

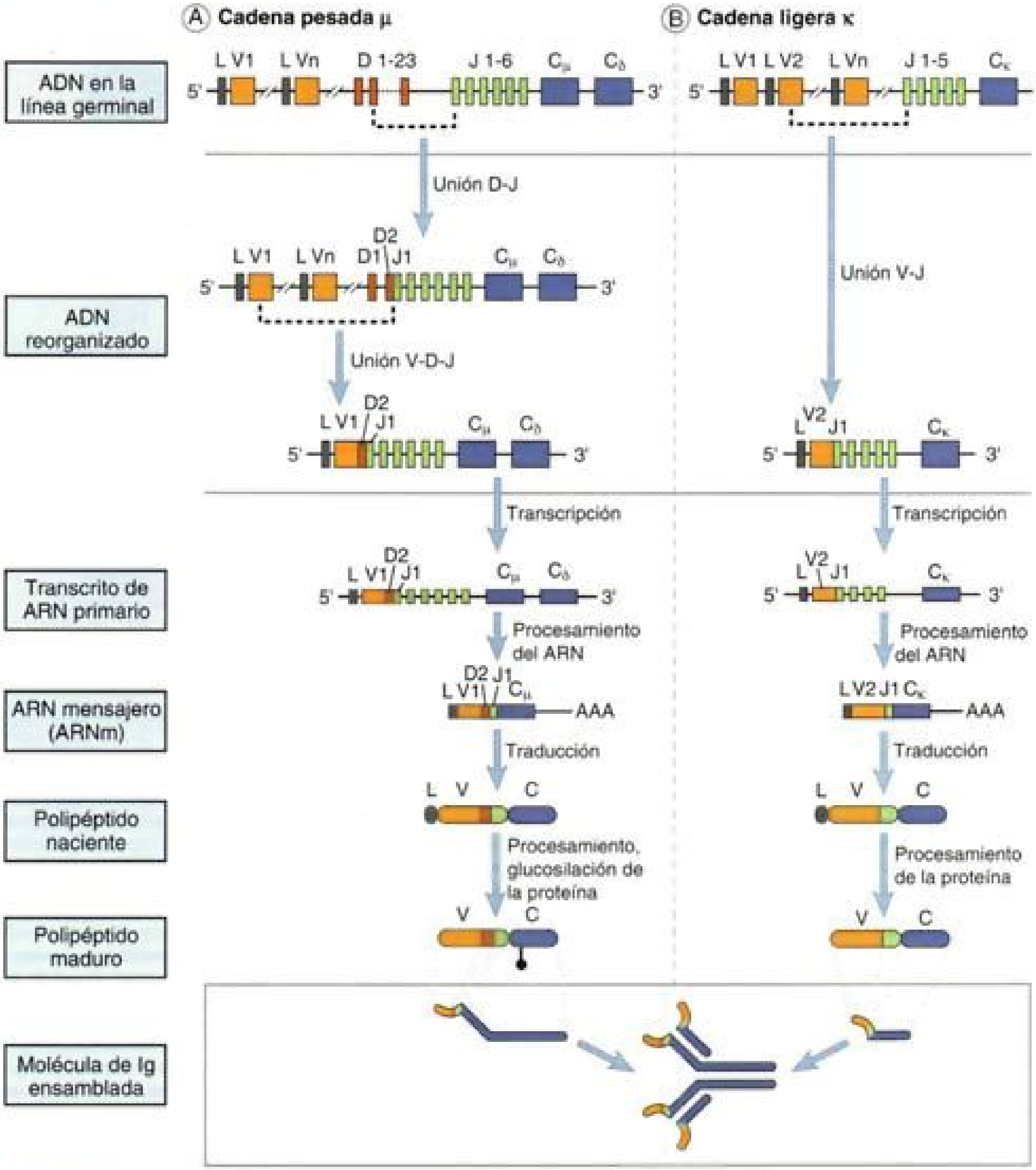

A Cadena pesada μ
B Cadena ligera κ
ADN en la línea germinal
L V1
L Vn
D 1-23
J 1-6
Cμ
Cδ
5'
3'
L V1 L V2
L Vn
J 1-5
Cκ
5'
3'
Unión D-J
Unión V-J
ADN reorganizado
D2
L V1
L Vn
D1
J1
Cμ
Cδ
5'
3'
Unión V-D-J
D2
L V1 / J1
Cμ
Cδ
5'
3'
L V2 J1
Cκ
5'
3'
Transcripción
Transcripción
Transcrito de ARN primario
D2
L V1 / J1
Cμ
Cδ
5'
3'
L V2 J1
Cκ
5'
3'
Procesamiento del ARN
Procesamiento del ARN
ARN mensajero (ARNm)
D2 J1
L V1 / Cμ
AAA
L V2 J1 Cκ
AAA
Traducción
Traducción
Polipéptido naciente
L V C
L V C
Procesamiento, glucosilación de la proteína
Procesamiento de la proteína
Polipéptido maduro
V C
V C
Molécula de Ig ensamblada

FIGURA 8-16 **Recombinación y expresión de los genes de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig.** Se muestra la secuencia de los fenómenos de recombinación del ADN y de expresión génica para la cadena pesada μ de las Ig (A) y para la cadena ligera κ de las Ig (B). En el ejemplo que se muestra en **A,** la región V de la cadena pesada μ es codificada por los exones V1, D2 y J1. En el ejemplo que se muestra en **B,** la región V de la cadena κ es codificada por los exones V1 y J1.

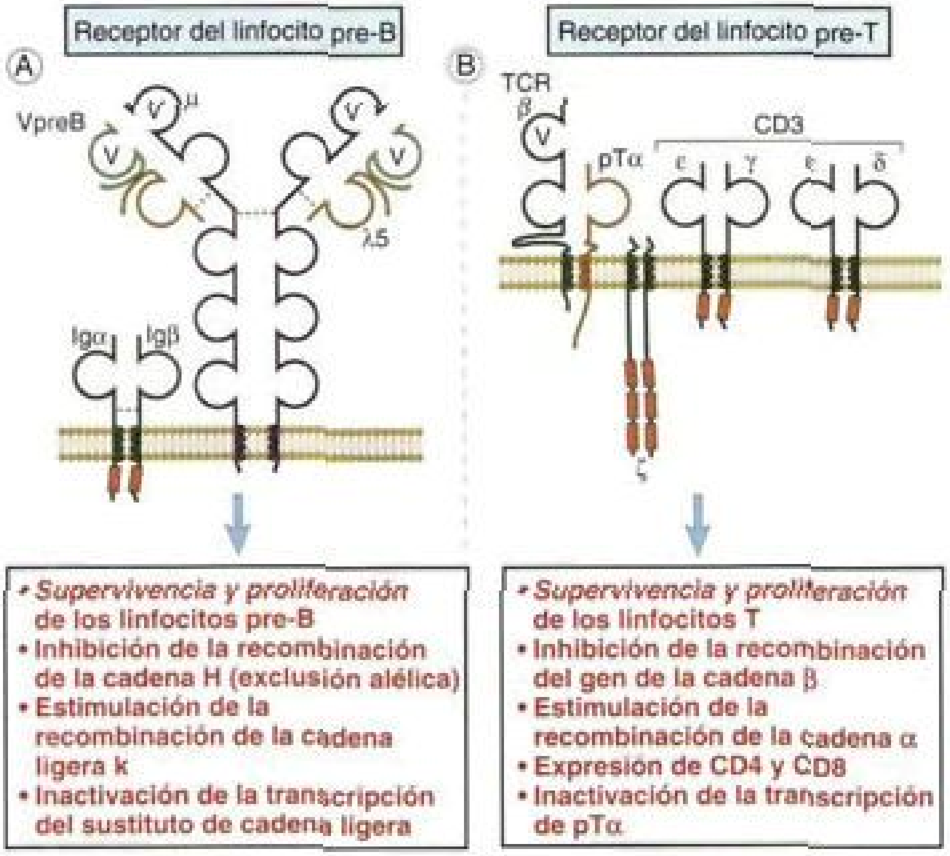

Receptor del linfocito pre-B
A
VpreB
V
μ
V
V
V
λ5
Igα
Igβ
• Supervivencia y proliferación de los linfocitos pre-B
• Inhibición de la recombinación de la cadena H (exclusión alélica)
• Estimulación de la recombinación de la cadena ligera κ
• Inactivación de la transcripción del sustituto de cadena ligera
Receptor del linfocito pre-T
B
TCR
β
V
pTα
CD3
ε
γ
ε
δ
ζ
• Supervivencia y proliferación de los linfocitos T
• Inhibición de la recombinación del gen de la cadena β
• Estimulación de la recombinación de la cadena α
• Expresión de CD4 y CD8
• Inactivación de la transcripción de pTα

FIGURA 8-17 Receptores de los linfocitos pre-B y de los linfocitos pre-T. El receptor de los linfocitos pre-B **(A)** y el receptor de los linfocitos pre-T **(B)** se expresan durante las fases de linfocito pre-B y linfocito pre-T de la maduración, respectivamente, y ambos receptores comparten estructuras y funciones similares. El receptor de los linfocitos pre-B está formado por la cadena pesada μ y un sustituto de cadena ligera invariable. El sustituto de cadena ligera está formado por dos proteínas, la proteína VpreB, que es homóloga al dominio V de una cadena ligera y una proteína λ5 que está unida covalentemente a la cadena pesada μ por un puente disulfuro. El receptor de los linfocitos pre-T **(B)** está formado por la cadena β del RLT y la cadena pre-Tα invariable. El receptor del linfocito pre-B está asociado a las moléculas transmisoras de señales Ig α y Ig β que forman parte del complejo del RLB de los linfocitos B maduros (véase capítulo 9), y el receptor de los linfocitos pre-T se asocia a las proteínas CD3 y ζ que forman parte del complejo del RLT en los linfocitos T maduros (véase capítulo 7).

inactivación de la expresión de los genes de las cadenas ligeras a medida que maduran los linfocitos pre-B.

En la siguiente fase de la maduración, cada linfocito B en desarrollo también reorganiza el gen de una cadena ligera κ o λ y produce una proteína de la cadena ligera, que se asocia a la cadena μ sintetizada previamente para producir una proteína de IgM completa. El linfocito B que expresa IgM se denomina **linfocito B inmaduro**. La recombinación del ADN en el *locus* de la cadena ligera κ o λ se produce de una forma similar a la del *locus* de la cadena pesada de la Ig (véase figura 8-16B). En los *locus* de las cadenas ligeras no hay segmentos D, y por tanto la recombinación supone sólo la unión de un segmento V con un segmento J, formando un exón VJ. Este exón VJ está separado de la región C por un intrón, y esta separación conserva el transcrito primario del ARN. El ayuste del transcrito primario da lugar a la eliminación del intrón entre los exones VJ y C y genera un ARNm que se traduce para producir la proteína κ o λ. En el *locus* λ, el ayuste alternativo del ARN puede dar lugar al uso de uno cualquiera de los cuatro genes C_λ funcionales, aunque no hay ninguna diferencia funcional conocida entre los tipos resultantes de cadenas ligeras λ. El *locus* κ se reorganiza después de las reorganizaciones de las cadenas pesadas y antes de la reorganización del gen λ. La producción de las cadenas ligeras κ inhibe la reorganización del *locus* λ, y el *locus* λ experimentará recombinación sólo si no se puede producir una cadena ligera κ o si es inducido para que se realice durante el fenómeno de edición del receptor que se describe más adelante, cuando se elimina una cadena ligera autorreactiva reorganizada previamente. Por tanto, un clon de linfocitos B individual puede producir sólo uno de los dos tipos de cadenas ligeras durante su vida: esto se denomina exclusión del isotipo de la cadena ligera. Como en el *locus* de la cadena pesada, la producción de κ o λ está sometida a exclusión alélica y se inicia en los cromosomas de sólo uno de los dos progenitores. Además, igual que para las cadenas pesadas, si un alelo experimenta una reorganización no funcional, se puede producir recombinación del ADN en el otro alelo; sin embargo, si los dos alelos de las cadenas κ y λ no son funcionales en un linfocito B en desarrollo, ese linfocito muere.

La cadena ligera que se produce forma un complejo con la cadena pesada μ sintetizada previamente, y las moléculas de IgM ensambladas se expresan en la superficie celular asociadas a Igα e Igβ, donde actúan como receptores específicos para los antígenos. Los linfocitos B inmaduros no proliferan y se diferencian en respuesta a los antígenos. De hecho, su encuentro en la médula ósea con antígenos con avidez elevada, como los autoantígenos multivalentes, puede llevar a la inducción de la edición del receptor, la muerte celular o la ausencia de respuesta funcional, y no a su activación. Esta propiedad es importante para la selección negativa de linfocitos B que sean específicos frente a los autoantígenos presentes en la médula ósea (se analiza más adelante). Los linfocitos B inmaduros salen de la médula ósea y completan su maduración en el bazo antes de emigrar a otros órganos linfáticos periféricos.

Diferentes subconjuntos de linfocitos B se diferencian a partir de progenitores diferentes (figura 8-18). Las CTH derivadas del hígado fetal son los precursores de los linfocitos B B-1, que se describen más adelante. Las CTH derivadas de la médula ósea dan lugar a la mayoría de los linfocitos B, que a veces se denominan linfocitos B B-2. Estas células pasan rápi-

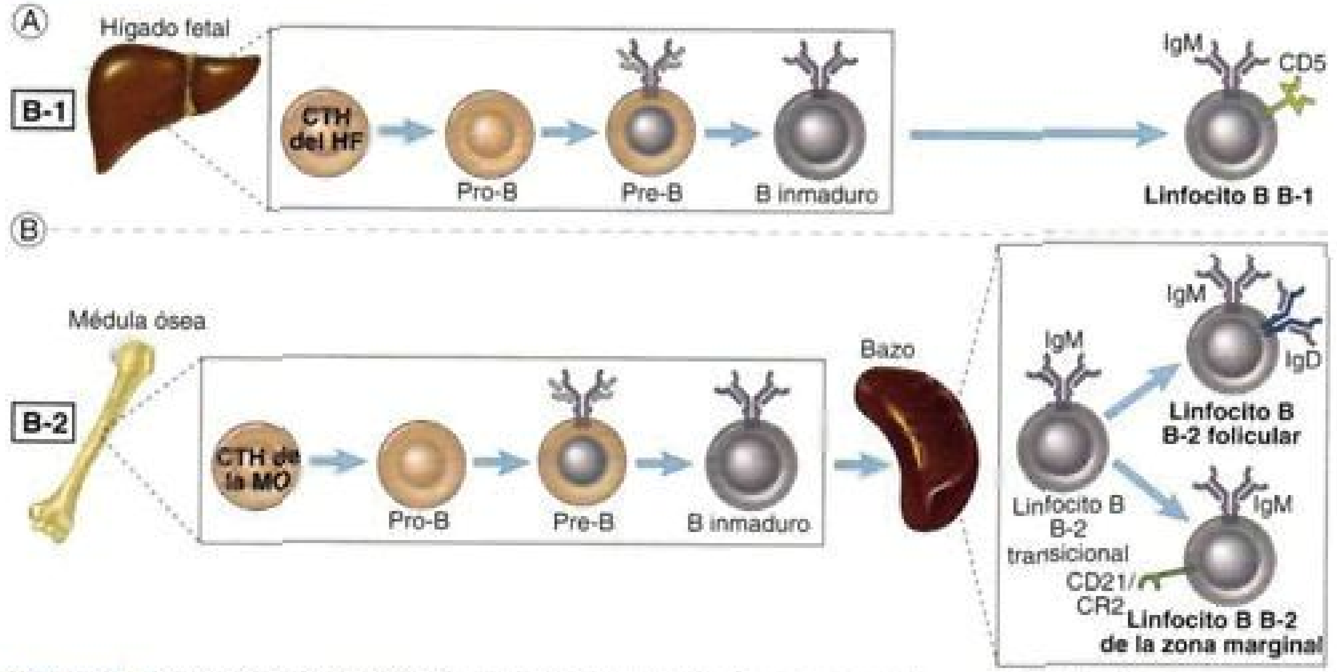

A
Hígado fetal
B-1
CTH del HF
Pro-B
Pre-B
B inmaduro
IgM
CD5
Linfocito B B-1
B
Médula ósea
B-2
CTH de la MO
Pro-B
Pre-B
B inmaduro
Bazo
IgM
Linfocito B B-2 transicional
IgM
IgD
Linfocito B B-2 folicular
IgM
CD21/CR2
Linfocito B B-2 de la zona marginal

FIGURA 8-18 Subconjuntos de linfocitos. A. La mayoría de los linfocitos B que se desarrollan a partir de células troncales derivadas del hígado fetal se diferencia en el linaje B-1. **B.** Los linfocitos B que se originan a partir de los precursores de la médula ósea después del nacimiento dan lugar al linaje B-2. Dos subconjuntos importantes de linfocitos B proceden de los precursores de los linfocitos B B-2. Los linfocitos B foliculares son linfocitos recirculantes, mientras que los linfocitos B de la zona marginal residen principalmente en el bazo.

damente por dos fases de transición si se pueden comprometer a convertirse en **linfocitos B de la zona marginal**, que también se describen más adelante, o en **linfocitos B foliculares**. La mayoría de los linfocitos B maduros son linfocitos B foliculares. Coexpresan cadenas pesadas μ y δ asociadas a la cadena ligera κ o λ, y por tanto producen tanto IgM de membrana como IgD de membrana. Ambas clases de Ig de membrana utilizan el mismo exón VDJ y se asocian a cadenas ligeras idénticas y, por tanto, muestran la misma especificidad de antígeno. La coexpresión en un único linfocito B del mismo exón VDJ reorganizado en dos transcritos, uno que incluye exones C_μ y otro exones C_δ, se consigue mediante ayuste alternativo del ARN (figura 8-19). Se produce un transcrito primario largo del ARN que contiene la unidad VDJ reorganizada, así como los genes de C_μ y C_δ. Si los intrones se eliminan mediante ayuste de modo que el exón VDJ sea contiguo a los exones C_μ, esto da lugar a la generación de ARNm de μ. Sin embargo, si el complejo VDJ no se asocia a los exones C_μ sino que se ayusta a los exones C_δ, se produce ARNm de la cadena δ. La traducción posterior da lugar a la síntesis de una proteína de una cadena pesada μ o δ completa. Por tanto, el ayuste alternativo permite que un linfocito B produzca simultáneamente ARNm maduros y proteínas de dos isotipos diferentes de cadenas pesadas. Se conocen mal los mecanismos precisos que regulan la elección de los sitios de poliadenilación y de los sitios receptores de ayuste mediante los cuales el VDJ reorganizado se une a C_μ o C_δ, así como las señales que determinan cuándo y por qué un linfocito B expresa IgM e IgD en lugar de IgM sola. La coexpresión de IgM e IgD se acompaña de la adquisición de competencia funcional y de la capacidad de recircular, y por este motivo los linfocitos B foliculares se denominan también linfocitos B maduros. Esta correlación entre la expresión de IgD y la adquisición de competencia funcional ha llevado a la hipótesis de que la IgD es el receptor de activación esencial de los linfocitos B maduros. Sin embargo, no hay datos de que haya ninguna diferencia funcional entre la IgM de membrana y la IgD de membrana. Además, la inactivación del gen δ en ratones no tiene un efecto significativo sobre la maduración y las respuestas de los linfocitos B inducidas por antígenos. Los linfocitos B foliculares también se denominan con frecuencia linfocitos B recirculantes porque migran desde un órgano linfático hasta el siguiente, residiendo en nichos especializados conocidos como folículos de linfocitos B. Estos linfocitos B se mantienen en estos nichos en parte por señales liberadas por un ligando trófico de la familia de citocinas del factor de necrosis tumoral (TNF) denominado BAFF o BlyS (capítulo 10).

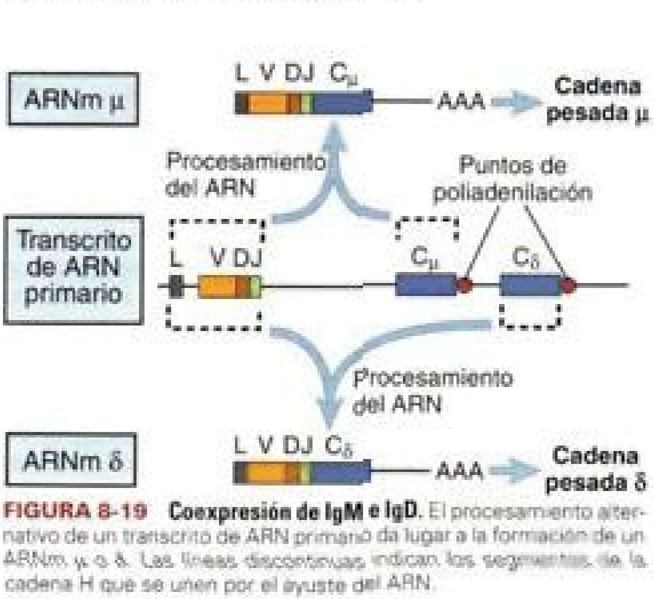

ARNm μ
L V DJ Cμ
AAA
Cadena pesada μ
Procesamiento del ARN
Puntos de poliadenilación
Transcrito de ARN primario
L
V DJ
Cμ
Cδ
Procesamiento del ARN
ARNm δ
L V DJ Cδ
AAA
Cadena pesada δ

FIGURA 8-19 Coexpresión de IgM e IgD. El procesamiento alternativo de un transcrito de ARN primario da lugar a la formación de un ARNm μ o δ. Las líneas discontinuas indican los segmentos de la cadena H que se unen por el ayuste del ARN.

Los linfocitos B vírgenes maduros pueden responder a los antígenos, y salvo que los linfocitos encuentren antígenos a los que reconocen con afinidad elevada y a los que responden, mueren en pocos meses. En el capítulo 10 se analizará cómo responden estas células a los antígenos y cómo cambia el patrón de expresión de los genes de las Ig durante la diferenciación de los linfocitos B inducida por antígenos.

Selección del repertorio de los linfocitos B maduros

El repertorio de los linfocitos B maduros se selecciona positivamente a partir del reservorio de linfocitos B inmaduros. Como veremos más adelante, la selección positiva está bien definida en los linfocitos T y es responsable del mantenimiento de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ restringidos por el CPH propio a partir del reservorio mucho mayor de linfocitos T inmaduros no seleccionados. No hay una restricción comparable para el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos B. Sin embargo, la selección positiva parece ser un fenómeno general dirigido a identificar linfocitos que han finalizado su programa de reorganización con éxito y posiblemente a facilitar el compromiso del linaje en los subconjuntos de linfocitos T o B. Se piensa que sólo los linfocitos B que expresan moléculas de Ig de membrana funcionales reciben señales de supervivencia constitutivas derivadas del RLB. Los autoantígenos parecen influir en la intensidad de la señal del RLB y, por tanto, en la elección posterior del linaje de los linfocitos B periféricos durante la maduración de los linfocitos B.

Se puede inducir a los linfocitos B inmaduros que reconocen autoantígenos con elevada avidez a que modifiquen sus especificidades mediante un proceso denominado **edición del receptor**. En este proceso el reconocimiento del antígeno da lugar a la reactivación de los genes *Rag*, fenómenos adicionales de recombinación V-J en las cadenas ligeras y la producción de una nueva cadena ligera de Ig, lo que permite que el linfocito exprese un receptor de linfocito B diferente que no sea autorreactivo. La edición del receptor se dirige generalmente a los genes de las cadenas ligeras κ autorreactivas. Se eliminan los exones VJ_κ que codifican los dominios variables de las cadenas ligeras autorreactivas y son sustituidos por nuevos exones VJ_κ o por reorganizaciones de la cadena ligera λ. El nuevo exón VJ_κ se puede generar por la reorganización de un gen V en dirección 5' del gen V original que produjo una cadena ligera autorreactiva, o de un segmento J en dirección 3' al segmento J reorganizado originalmente. Hasta el 25% de los linfocitos B maduros de los ratones muestra datos de edición de la cadena κ.

Los linfocitos B inmaduros que expresan receptores con afinidad elevada por autoantígenos y que entran en contacto con estos antígenos en la médula ósea también pueden morir o pueden no seguir madurando más si no son editados. La eliminación se denomina generalmente **selección negativa**, y es responsable en parte de mantener la tolerancia de los linfocitos B a los autoantígenos que están presentes en la médula ósea (véase capítulo 11). Los antígenos que median la selección negativa (habitualmente autoantígenos abundantes o polivalentes, como los antígenos unidos a la membrana) proporcionan señales intensas a los linfocitos B inmaduros que expresan IgM que también expresan receptores específicos frente a estos autoantígenos. El reconocimiento del antígeno lleva a la muerte apoptósica de los linfocitos B inmaduros, probablemente sólo cuando falla la edición. Una vez que se ha hecho la transición a la fase de linfocito B maduro IgD^+IgM^+, el reconocimiento del antígeno lleva a la proliferación y diferenciación, no a la apoptosis ni a la edición del receptor. En consecuencia, se activan los linfocitos B maduros que reconocen los antígenos con afinidad elevada en los tejidos linfáticos periféricos, y este proceso da lugar a las respuestas inmunitarias humorales (véase capítulo 10).

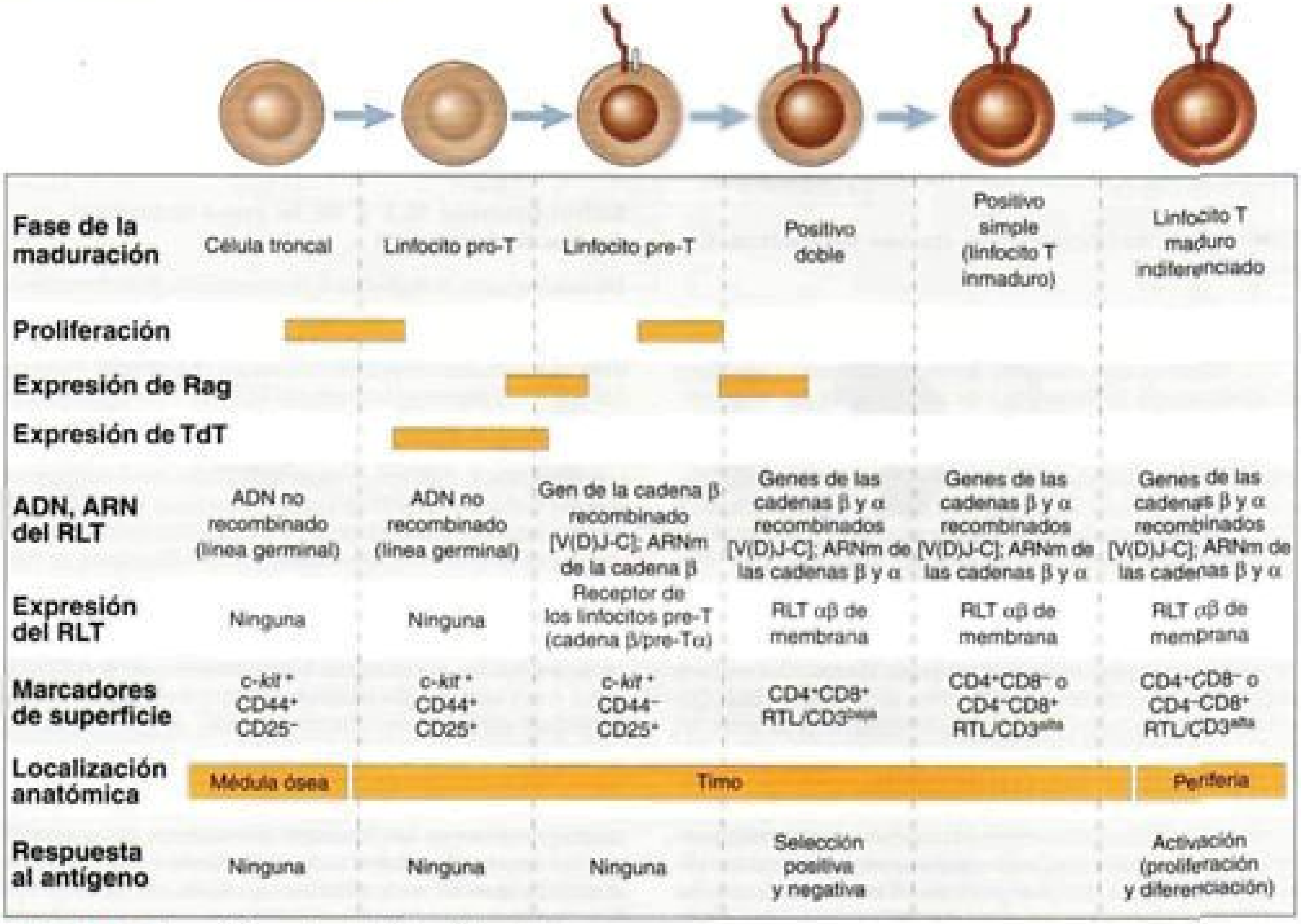
Subconjuntos B-1 y de la zona marginal de los linfocitos B

Un subconjunto de linfocitos B, denominados linfocitos B B-1, difiere de la mayoría de los linfocitos B y se transforma de una forma única. Estos linfocitos se desarrollan a partir de células troncales hematopoyéticas derivadas del hígado fetal. Muchos linfocitos B-1 expresan la molécula CD5 (Ly-1). En el adulto se encuentra un gran número de linfocitos B-1 como población autorrenovable en el peritoneo y en localizaciones mucosas. Los linfocitos B-1 se desarrollan antes durante la ontogenia que los linfocitos B tradicionales, y expresan un repertorio relativamente limitado de genes V y muestran mucha menos diversidad de la unión que los linfocitos B tradicionales (la TdT no se expresa en el hígado fetal). Los linfocitos B-1, así como los linfocitos B de la zona marginal, secretan espontáneamente anticuerpos IgM que con frecuencia reaccionan con polisacáridos y lípidos microbianos. Estos anticuerpos se denominan a veces **anticuerpos naturales** porque están presentes en individuos sin una inmunización evidente, aunque es posible que la flora microbiana del tubo digestivo sea la fuente de antígenos que estimulan su producción. Los linfocitos B-1 proporcionan una fuente de producción rápida de anticuerpos contra gérmenes en localizaciones particulares, como el peritoneo. En las localizaciones mucosas los linfocitos B-1 pueden diferenciarse en tal vez la mitad de las células secretoras de IgA de la lámina propia. Los linfocitos B-1 son análogos a los linfocitos T γδ en que ambos tienen repertorios de receptores del antígeno limitados, y que se supone que ambos responden a los antígenos microbianos que se encuentran habitualmente al principio de las respuestas inmunitarias.

Los linfocitos B de la zona marginal están localizados principalmente en la vecindad de los senos marginales del bazo y son en algunos aspectos similares a los linfocitos B-1 en relación con su escasa diversidad y su capacidad de responder a los antígenos polisacáridos y de generar anticuerpos naturales. Los linfocitos B de la zona marginal expresan la IgM y el marcador de superficie CD21. Responden muy rápidamente a los gérmenes transportados por la sangre y se diferencian en células plasmáticas de vida corta secretoras de IgM. Aunque generalmente median las respuestas inmunitarias independientes de los linfocitos T a los patógenos circulantes, los linfocitos B de la zona marginal también parecen capaces de mediar algunas respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos T.

MADURACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

La maduración de los linfocitos T a partir de los progenitores comprometidos supone la reorganización secuencial y la expresión de los genes del RLT, la proliferación celular, la selección inducida por el antígeno y la adquisición de capacidades funcionales (figura 8-20). En muchos aspectos esto es similar a la maduración de los linfocitos B. Sin embargo, la maduración de los linfocitos T tiene algunas características exclusivas que reflejan la especificidad de los linfocitos T



Fase de la maduración	Célula troncal	Linfocito pro-T	Linfocito pre-T	Positivo doble	Positivo simple (linfocito T inmaduro)	Linfocito T maduro indiferenciado
Proliferación	■	■	■			
Expresión de Rag		■	■	■		
Expresión de TdT		■				
ADN, ARN del RLT	ADN no recombinado (línea germinal)	ADN no recombinado (línea germinal)	Gen de la cadena β recombinado [V(D)J-C]; ARNm de la cadena β	Genes de las cadenas β y α recombinados [V(D)J-C]; ARNm de las cadenas β y α	Genes de las cadenas β y α recombinados [V(D)J-C]; ARNm de las cadenas β y α	Genes de las cadenas β y α recombinados [V(D)J-C]; ARNm de las cadenas β y α
Expresión del RLT	Ninguna	Ninguna	Receptor de los linfocitos pre-T (cadena β/pre-Tα)	RLT αβ de membrana	RLT αβ de membrana	RLT αβ de membrana
Marcadores de superficie	*c-kit* $^+$ CD44$^+$ CD25$^-$	*c-kit* $^+$ CD44$^+$ CD25$^+$	*c-kit* $^+$ CD44$^-$ CD25$^+$	CD4$^+$CD8$^+$ RTL/CD3^{baja}	CD4$^+$CD8$^-$ o CD4$^-$CD8$^+$ RTL/CD3^{alta}	CD4$^+$CD8$^-$ o CD4$^-$CD8$^+$ RTL/CD3^{alta}
Localización anatómica	Médula ósea	Timo				Periferia
Respuesta al antígeno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Selección positiva y negativa		Activación (proliferación y diferenciación)

FIGURA 8-20 Fases de la maduración de los linfocitos T. Se ilustran los fenómenos que corresponden a cada una de las fases de la maduración de los linfocitos T desde una célula troncal de la médula ósea hasta un linfocito T maduro. Se han utilizado varios marcadores de superficie además de los que se muestran para definir las diferentes fases de la maduración de los linfocitos T.

por los antígenos peptídicos asociados al CPH propio y la necesidad de un microentorno especial para seleccionar células con esta especificidad.

Función del timo en la maduración de los linfocitos T

El timo es el principal punto de maduración de los linfocitos T. Esta función del timo se sospechó por primera vez por las inmunodeficiencias asociadas a la falta de timo.

- Si se reseca el timo de un ratón neonatal, este animal no elabora linfocitos T maduros.
- La falta congénita del timo, como ocurre en el síndrome de DiGeorge en seres humanos y en la cepa de ratones desnudos, se caracteriza por números bajos de linfocitos T maduros en la circulación y en los tejidos linfáticos periféricos y deficiencias graves de la inmunidad mediada por linfocitos T (véase capítulo 20).

El timo involuciona con la edad y es prácticamente indetectable en los seres humanos pospuberales, aunque persiste cierta maduración de los linfocitos T durante la vida adulta, como indica la reconstitución con éxito del sistema inmunitario en los receptores adultos del trasplante de medula ósea. Puede ocurrir que el resto del timo involucionado sea adecuado para mantener cierta maduración de los linfocitos T. Como los linfocitos T de memoria tienen una esperanza de vida prolongada (tal vez más de 20 años en los seres humanos) y se acumulan con la edad, la necesidad de generar nuevos linfocitos T disminuye a medida que las personas envejecen.

Los linfocitos T se originan en precursores que se originan en el hígado fetal y en la médula ósea adulta y que pueblan el timo. En los ratones, los linfocitos inmaduros están por primera vez en el timo el 11° día de la gestación normal de 21 días. Esto corresponde a aproximadamente la semana 7 u 8 de la gestación en los seres humanos. Los linfocitos T en desarrollo en el timo se denominan **timocitos**. Los timocitos más inmaduros no expresan el RLT ni los correceptores CD4 y CD8 (véase figura 8-20). Se encuentran en el seno subcapsular y en la región cortical externa del timo. A partir de aquí los timocitos migran hacia la corteza y a través de ella, donde se produce la mayoría de los fenómenos posteriores de maduración. En la corteza los timocitos expresan por primera vez los RLT γδ y αβ, y los linfocitos T αβ comienzan a madurar para convertirse en linfocitos T CD4$^+$ restringidos por el CPH de la clase II o CD8$^+$ restringidos por el CPH de la clase I. A medida que estos timocitos pasan por las fases finales de la maduración, migran desde la corteza hasta la médula y después salen del timo a través de la circulación. En las secciones siguientes analizamos la maduración de los linfocitos T αβ; los linfocitos T γδ se analizan más adelante en este capítulo.

El entorno tímico proporciona estímulos que son necesarios para la proliferación y la maduración de los timocitos. Muchos de estos estímulos proceden de células tímicas diferentes a los linfocitos T en maduración. Las mismas incluyen las células endoteliales tímicas y los macrófagos y las células dendríticas derivadas de la médula ósea (véase capítulo 3, figura 3-7). Dentro de la corteza, las células epiteliales forman una red de prolongaciones citoplásmicas largas alrededor de las cuales deben pasar los timocitos para llegar a la médula. Las células epiteliales también están presentes en la médula. Las células dendríticas derivadas de la médula ósea están presentes en la unión corticomedular y dentro de la médula, y los macrófagos están presentes principalmente dentro de la médula. La migración de los timocitos a través de esta organización anatómica permite las interacciones físicas entre los timocitos y estas otras células, *que son necesarias para la maduración de los linfocitos T.*

Dos tipos de moléculas producidas por las células tímicas no linfocíticas son importantes para la maduración de los linfocitos T. El primero son las moléculas del CPH de la clase I y de la clase II, que se expresan en las células epiteliales y las células dendríticas del timo. Las interacciones de los timocitos en maduración con estas moléculas del CPH dentro del timo son esenciales para la selección del repertorio de los linfocitos T maduros, como analizaremos más adelante. Segundo, las células del estroma tímico, como las células epiteliales, secretan citocinas y quimiocinas, que respectivamente estimulan la proliferación de los linfocitos T inmaduros y orquestan el tránsito de los linfocitos en desarrollo del linaje αβ desde la cortical hasta la medular. La mejor definida de estas citocinas es IL-7, que se ha mencionado previamente como factor de crecimiento linfopoyético. Quimiocinas como CCL21 y CCL19, que son reconocidas por el receptor de quimiocinas CCR7 de los timocitos, median el movimiento guiado de los linfocitos T en desarrollo en el timo.

Las tasas de proliferación celular y de muerte apoptósica son muy elevadas en los timocitos corticales. Un único precursor da lugar a mucha progenie, y el 95% de estas células muere mediante apoptosis antes de llegar a la médula. La muerte celular se debe a una combinación de imposibilidad de reorganizar de forma productiva el gen de la cadena β del RLT y, de esta manera, superar el punto de verificación para la selección del pre-RLT/β que se describe más adelante, la imposibilidad de ser seleccionado positivamente por moléculas del CPH en el timo, y la selección negativa inducida por autoantígenos (véanse figuras 8-3 y 8-4). Los timocitos corticales también son sensibles a la irradiación y los corticoesteroides. *In vivo,* dosis elevadas de glucocorticoesteroides inducen la muerte apoptósica de los timocitos corticales.

Fases de la maduración de los linfocitos T

Durante la maduración de los linfocitos T hay un orden preciso en el que se reorganizan los genes del RLT y en el cual se expresan el RLT y los correceptores CD4 y CD8 (figuras 8-20 y 8-21). En el ratón la expresión en la superficie del RLT γδ se produce primero, 3 o 4 días después de que las células troncales empiecen a llegar al timo, y el RLT αβ se expresa 2 o 3 días después. En los timos fetales humanos la expresión del receptor de los linfocitos T γδ comienza aproximadamente a las 9 semanas de gestación, seguida por la expresión del RLT αβ a las 10 semanas.

Los timocitos corticales más inmaduros, que acaban de llegar desde la médula ósea, contienen genes del RLT en su configuración de la línea germinal y no expresan el RLT, CD3 o cadenas ζ, ni CD4 o CD8; estas células se denominan **timocitos negativos dobles.** Esto también se conoce como la **fase de linfocito pro-T** de la maduración. La mayoría (>90%) de los timocitos negativos dobles dará lugar en último término a linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ restringidos por el CPH y que expresan el RLT αβ. Las proteínas Rag-1 y Rag-2 se expresan por primera vez en esta fase, y son necesarias para la reorganización de los genes del RLT. Primero se producen las reorganizaciones de D_β a J_β en el *locus* de la cadena β del RLT; esto supone la unión del segmento del gen $D_\beta 1$ a uno de los seis segmentos $J_\beta 1$ o la unión del segmento $D_\beta 2$ a uno de los seis segmentos $J_\beta 2$ (figura 8-22A). Las reorganizaciones de V_β a DJ_β se producen en la transición entre la fase de linfocito pro-T y la posterior **fase de linfocitos pre-T** durante el desarrollo de los linfocitos T αβ. Las secuencias de ADN entre los segmentos *sometidos a reorganización, que incluyen los genes D, J y* posiblemente $C_\beta 1$ (si se han utilizado los segmentos $D_\beta 2$ y $J_\beta 2$), son eliminadas durante este proceso de reorganización. Los transcritos nucleares primarios de los genes de la cadena β del RLT contienen el intrón entre el exón VDJ_β recombinado y el gen C_β correspondiente. Se añaden colas de poli-A después de la escisión del transcrito primario en dirección 3' a los sitios de poliadenilación de consenso localizados en dirección 3' de la región C_β, y las secuencias entre el exón VDJ y C_β son eliminadas durante el proceso de ayuste para formar un ARNm maduro en el que los segmentos VDJ están yuxtapuestos a cualquiera de los dos genes C_β (dependiendo de qué segmento J se seleccionó durante el proceso de reorganización). La traducción de este ARNm da lugar a una proteína C_β de longitud completa. Los dos genes C_β parecen ser intercambiables funcionalmente, y no hay datos de que un linfocito T cambie alguna vez desde un gen C al otro. Además, la utilización de cualquiera de los segmentos del gen C_β no influye en la función y la especificidad del RLT. Los promotores de las regiones adyacentes en dirección 5' a los genes V_β actúan en conjunto con un potente potenciador que está localizado en dirección 3' del gen $C_\beta 2$ una vez que los genes V son aproximados al gen C mediante la recombinación V(D)J. Esta proximidad del promotor con el potenciador es responsable de la transcripción de nivel alto del gen de la cadena β del RLT reorganizado específica de los linfocitos T.

Si se produce una reorganización productiva (es decir, dentro del marco de lectura) del gen de la cadena β del RLT en un linfocito pro-T dado, la proteína de la cadena β del RLT se expresa en la superficie celular asociada a una proteína invariable denominada **pre-Tα** y a las proteínas CD3 y ζ para formar el **receptor de los linfocitos pre-T** (pre-RLT; véase figura 8-17B). El pre-RLT media la selección de los aproximadamente uno de cada tres linfocitos pre-T en desarrollo que reorganizan productivamente la cadena β del RLT (aproximadamente dos tercios de los linfocitos T en desarrollo añaden o eliminan bases en uniones de reorganización que no son múltiplos de tres, y por tanto estas reorganizaciones no codifican una proteína β del RLT). La función del complejo del pre-RLT en el desarrollo del linfocito T es similar a la del pre-RLB que contiene un sustituto de cadena ligera en el desarrollo de los linfocitos B. Las señales procedentes de la pre-RLT median la supervivencia de los linfocitos pre-T y contribuyen a la máxima expansión proliferativa durante el desarrollo de los linfocitos T. Las señales del pre-RLT también inician la recombinación en el *locus* de la cadena α del RLT y dirigen

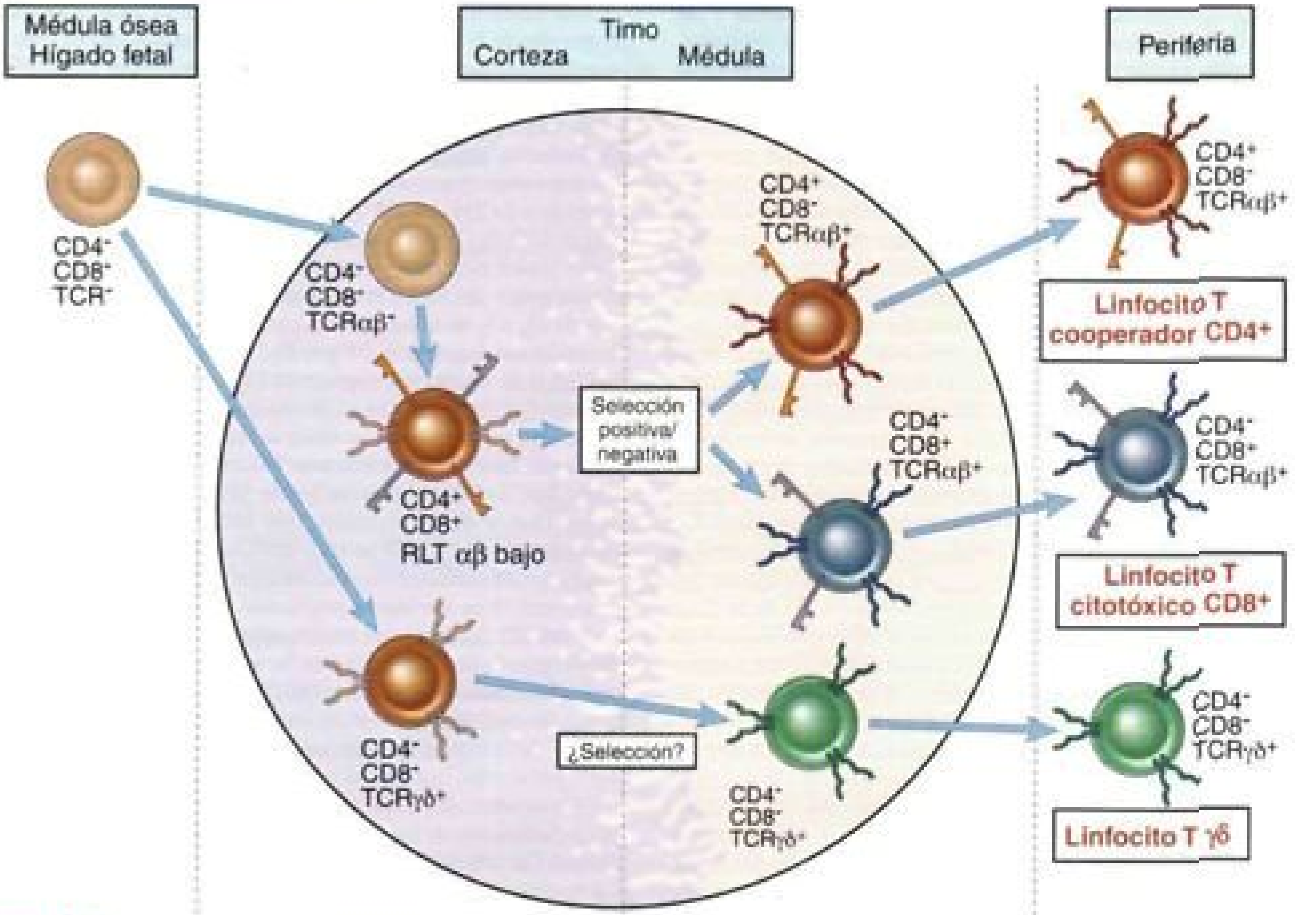


FIGURA 8-21 Maduración de los linfocitos T en el timo. Los precursores de los linfocitos T viajan desde la médula ósea por la sangre hasta el timo. En la corteza tímica, los progenitores de los linfocitos T αβ expresan RLT y correceptores CD4 y CD8. Los procesos de selección eliminan los timocitos autorreactivos y favorecen la supervivencia de los timocitos cuyos RLT se unen a las moléculas del CPH propio con baja afinidad. La diferenciación funcional y fenotípica en linfocitos T CD4⁺CD8⁻ o CD8⁺CD4⁻ se produce en la médula, y los linfocitos T maduros se liberan hacia la circulación. Los linfocitos T que expresan RLT γδ también proceden de los precursores de la médula ósea y maduran en el timo como un linaje distinto.

la transición desde la fase negativa doble a la fase positiva doble del desarrollo de los timocitos (se analiza más adelante). Estas señales también inhiben la reorganización posterior del *locus* de la cadena β del RLT en gran medida al limitar la accesibilidad del otro alelo a la maquinaria de recombinación. Esto da lugar a exclusión alélica de la cadena β (es decir, los linfocitos T maduros expresan sólo uno de los dos alelos heredados de la cadena β). Igual que en los linfocitos pre-B, se desconoce qué ligando, en el caso de que lo haya, reconoce el pre-RLT. Generalmente se piensa que la transmisión de señales del pre-RLT, igual que la transmisión de señales del pre-RLB, se inicia de forma independiente del ligando, pero dependiente del ensamblaje eficaz del complejo del pre-RLT. La transmisión de señales del pre-RLT está mediada por diversas cinasas citosólicas y proteínas adaptadoras que se sabe que también están asociadas a la transmisión de señales del RLT (capítulo 9). La función esencial del pre-RLT en la maduración de los linfocitos T se ha demostrado en numerosos estudios con ratones conmutaciones génicas.

- En ratones deficientes en Rag-1 o Rag-2, los timocitos no pueden reorganizar los genes de las cadenas α o β ni pueden madurar más allá de la fase negativa doble. Si se introduce como transgén un gen de una cadena β reorganizado funcionalmente en los ratones deficitarios en Rag, la cadena β expresada se asocia al pre-Tα para formar el pre-RLT, y la maduración avanza hasta la fase positiva doble. Un transgén de la cadena α no alivia por sí solo el bloqueo de maduración porque es necesaria la cadena β para la formación del pre-RLT.
- Los ratones con inactivación génica que carecen de cualquier componente del complejo del pre-RLT (es decir, la cadena β del RLT, pre-Tα, CD3, ζ o Lck) muestran un bloqueo de la maduración de los linfocitos T en la fase doblemente negativa.

En la siguiente fase de maduración de los linfocitos T, los timocitos expresan tanto CD4 como CD8 y se denominan **timocitos positivos dobles**. Los linfocitos T positivos dobles también inducen la expresión del receptor de quimiocinas CCR7, que guía a estas células desde la corteza hacia la médula, donde las células del estroma secretan quimiocinas específicas para este receptor. La expresión de CD4 y CD8 es esencial para los posteriores fenómenos de selección, que se analizan más adelante. La reorganización de los genes de la cadena α del RLT y la expresión de los heterodímeros αβ del RLT se producen en la población positiva doble CD4⁺CD8⁺, inmediatamente antes de la migración de los timocitos des-

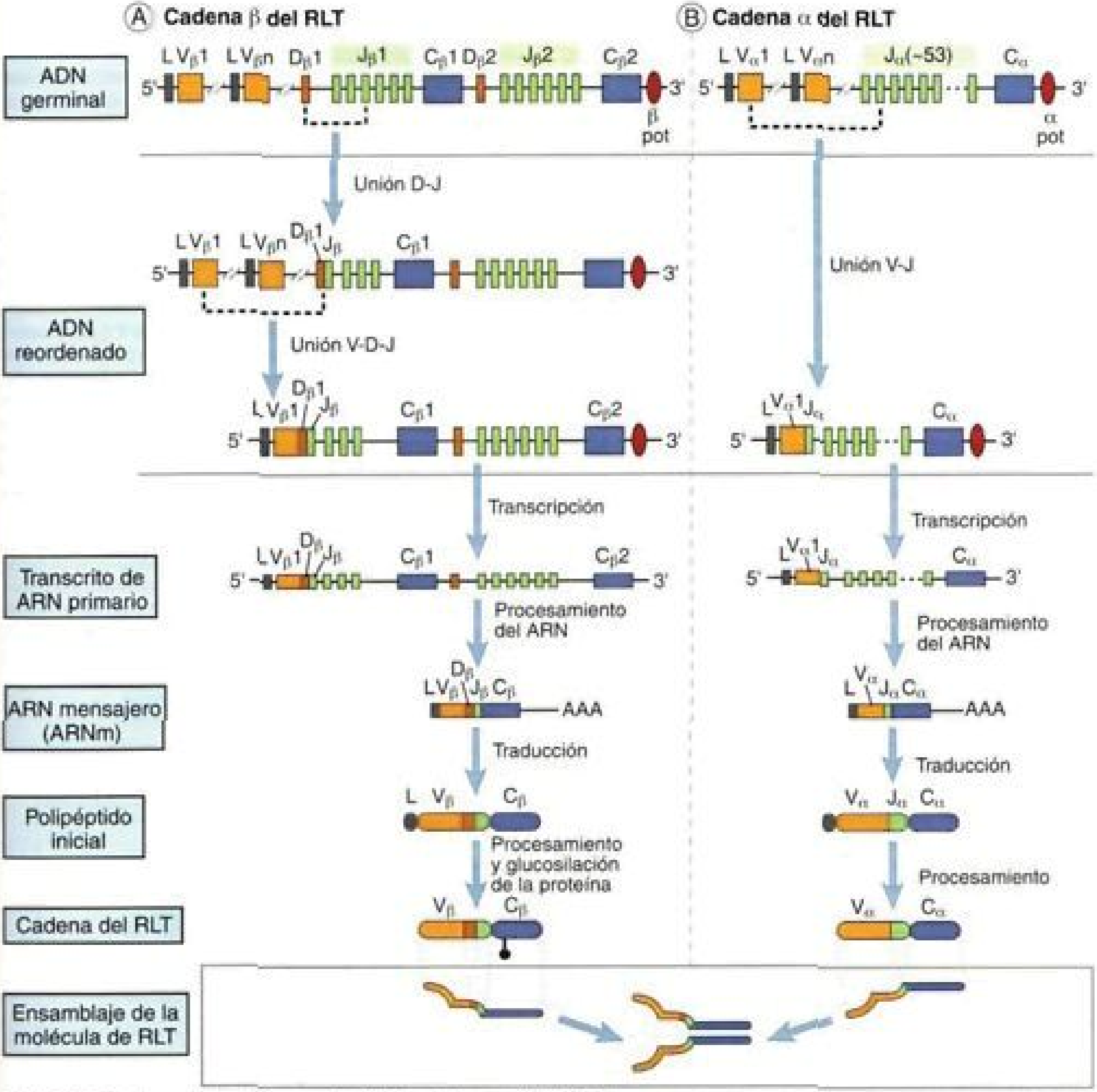

A Cadena β del RLT
B Cadena α del RLT
ADN germinal
L Vβ1
L Vβn
Dβ1
Jβ1
Cβ1
Dβ2
Jβ2
Cβ2
5'
3'
β pot
L Vα1
L Vαn
Jα(~53)
Cα
α pot
Unión D-J
Unión V-J
ADN reordenado
Unión V-D-J
Transcripción
Transcrito de ARN primario
Procesamiento del ARN
ARN mensajero (ARNm)
AAA
Traducción
Polipéptido inicial
L
Vβ
Cβ
Vα
Jα
Procesamiento y glucosilación de la proteína
Procesamiento
Cadena del RLT
Ensamblaje de la molécula de RLT

FIGURA 8-22 Recombinación y expresión de las cadenas α y β del RLT. Se muestra la secuencia de los episodios de recombinación y expresión génica de la cadena β del RLT **(A)** y de la cadena α del RLT **(B)**. En el ejemplo que se muestra en A, la región variable (V) de la cadena β del RLT reorganizada incluye los segmentos génicos $V_\beta1$ y $D_\beta1$, y el tercer segmento J del grupo $J_\beta1$. La región constante (C) es codificada por el exón $C_\beta1$. Obsérvese que en el *locus* de la cadena β del RLT, la reorganización comienza con la unión de D a J seguida por la unión de V a DJ. Se han identificado 14 segmentos J_β en seres humanos, y no todos se muestran en la figura. En el ejemplo que se muestra en B, la región V de la cadena α del RLT incluyen el gen $V_\alpha1$ y el segundo segmento J del grupo J_α (este grupo está formado por al menos 61 segmentos J_α en seres humanos; no se muestran aquí todos).

de la corteza hasta la médula o durante la misma (véanse figuras 8-20 y 8-21). Una segunda oleada de expresión del gen *Rag* al final de la fase de linfocito pre-T favorece la recombinación del gen α del RLT. Una vez que comienza la reorganización de la cadena α, avanza durante 3 o 4 días (en ratones) hasta que la expresión de los genes *Rag-1* y *Rag-2* es inactivada por señales procedentes del RLT αβ durante la selección positiva (se analiza más adelante). Los pasos implicados en la reorganización del gen de la cadena β del RLT son a grandes rasgos similares a los que se producen durante la reorganización del gen de la cadena β del RLT (figura 8-22B). Como en el *locus* α del RLT no hay segmentos D, la reorganización supone sólo la unión de los segmentos V y J. El elevado número de segmentos J_α permite múltiples intentos de unión V-J productiva en cada cromosoma, lo que aumenta la probabilidad de producir un RLT αβ funcional. Al contrario del *locus* de la cadena β del RLT, donde la producción de la proteína y la formación del pre-RLT suprimen la reorganización posterior, hay una exclusión alélica escasa o nula en el *locus* de la cadena α. Por tanto, se pueden producir reorganizaciones productivas de la cadena α del RLT en ambos cromosomas, y si esto ocurre el linfocito T expresará dos cadenas α. De hecho, hasta el 30% de los linfocitos T periféricos maduros expresa dos RLT diferentes, con cadenas α diferentes pero con la misma cadena β. Se desconoce la consecuencia funcional de esta expresión dual del receptor. Como sólo es necesario un RLT para la selección positiva, es posible que el segundo RLT pueda no tener ninguna afinidad por el CPH propio, y por tanto no tendría ninguna función. Se produce regulación transcripcional del gen de la cadena α de una manera a grandes rasgos similar a la de la cadena β. Hay promotores en dirección 5' de cada uno de los genes V_α que tienen una actividad de nivel bajo y que son responsables de la transcripción de alto nivel específica de los linfocitos T cuando se aproximan a un potenciador de la cadena α localizado en dirección 3' al gen C_α. La imposibilidad de reorganizar con éxito la cadena α del RLT en cualquiera de los dos cromosomas da lugar a un fallo de la selección positiva (se analiza más adelante). El timocito que no ha podido hacer una reorganización productiva morirá mediante apoptosis.

La expresión del gen de la cadena α del RLT al principio de la fase positiva doble lleva a la formación del RLT αβ completo, que se expresa en la superficie celular asociado a las proteínas CD3 y ζ. La expresión coordinada de las proteínas CD3 y ζ y el ensamblaje de los complejos de RLT intactos son necesarios para la expresión en la superficie. La reorganización del gen α del RLT da lugar a la eliminación del *locus* δ del RLT que está entre los segmentos V (comunes a los *locus* α y δ) y los segmentos J_α (véase figura 8-7). En consecuencia, este linfocito T ya no es capaz de convertirse en un linfocito T γδ. La expresión de los genes *Rag* y la recombinación adicional del gen del RLT cesan después de esta fase de maduración. Las primeras células que expresan RLT están en la corteza del timo, y la expresión es baja en comparación con los linfocitos T maduros. En virtud de su expresión de complejos de RLT completos, los linfocitos positivos dobles se hacen reactivos a los antígenos y están sometidos a selección positiva y negativa.

Los linfocitos que pasan por éxito por estos procesos de selección continúan madurando hasta convertirse en linfocitos T CD4⁺ o CD8⁺, que se denominan **timocitos positivos simples**. Así, las fases de la maduración de los linfocitos T en el timo se pueden distinguir fácilmente por la expresión de CD4 y CD8 (figura 8-23). Esta maduración fenotípica se acompaña de una maduración funcional. Los linfocitos CD4⁺ tienen la capacidad de producir citocinas en respuesta a la estimulación antigénica posterior y de expresar moléculas efectoras (como el ligando de CD40) que «cooperan» con los linfocitos B y los macrófagos, mientras que los linfocitos CD8⁺ se hacen capaces de producir moléculas que matan a otras células. Los timocitos positivos simples maduros entran en la médula tímica y después salen del timo para poblar los tejidos linfáticos periféricos.

Procesos de selección en la maduración de los linfocitos T αβ restringidos por el CPH

La selección de los linfocitos T en desarrollo depende del reconocimiento del antígeno (complejos péptido-CPH) en el timo y es responsable de mantener las células útiles y de eliminar las células potencialmente perjudiciales (figura 8-24). El repertorio inmaduro, o no seleccionado, de los linfocitos T está formado por células cuyos receptores pueden reconocer cualquier antígeno peptídico (propio o extraño) mostrado por cualquier molécula del CPH (también propia o extraña). Además, se pueden expresar receptores que no reconocen ningún complejo péptido-molécula de CPH. En cada individuo los únicos linfocitos T útiles son los que son específicos frente a péptidos extraños presentados por las moléculas del CPH de ese individuo, es decir, las moléculas del CPH propio. (Recuérdese que hay muchos alelos de moléculas del CPH en la población, y que cada individuo hereda un alelo de cada uno de los genes del CPH de cada uno de sus progenitores. Estos alelos heredados codifican el «CPH propio» de ese individuo.) Además, en cada individuo los linfocitos T que reconocen los autoantígenos con avidez elevada son potencialmente perjudiciales porque ese reconocimiento puede activar la autoinmunidad. Los procesos de selección actúan en el repertorio de los linfocitos T inmaduros para asegurarse de que sólo finalizan el proceso de maduración linfocitos útiles.

Cuando los linfocitos positivos dobles expresan por primera vez el RLT αβ, estos receptores entran en contacto con péptidos propios (los únicos péptidos que están presentes normalmente en el timo) presentados por las moléculas del CPH propio (las únicas moléculas de CPH disponibles para presentar antígenos) principalmente en las células epiteliales del timo en la corteza, aunque también en las células dendríticas en esta localización. La **selección positiva** es el proceso mediante el que los timocitos cuyos RLT se unen con avidez baja (es decir, débilmente) a los complejos pép-

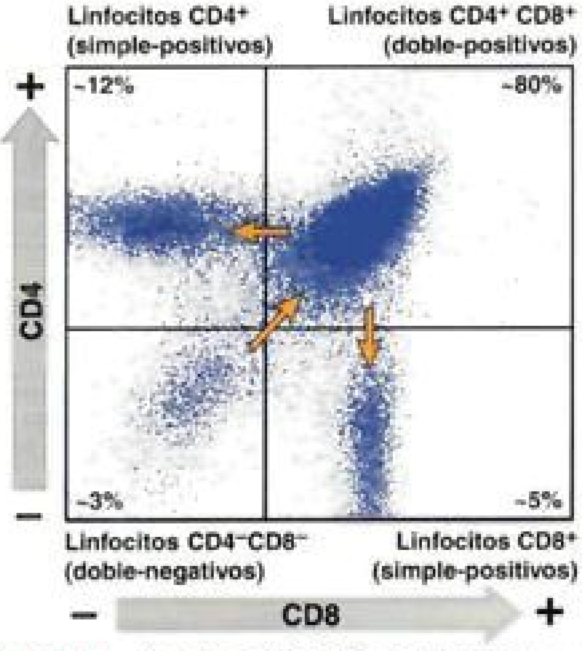


FIGURA 8-23 **Expresión de CD4 y CD8 en los timocitos.** La maduración de los timocitos se puede seguir por los cambios de la expresión de los correceptores CD4 y CD8. Se ilustra un análisis citométrico de flujo en dos colores de los timocitos utilizando anticuerpos anti-CD4 y anti-CD8, cada uno de ellos marcado con un fluorocromo diferente. Los porcentajes de todos los linfocitos que constituyen cada una de las poblaciones principales se muestran en los cuatro cuadrantes. El subconjunto menos maduro son los linfocitos CD4⁻CD8⁻ (dobles negativos). Las fechas indican la secuencia de maduración.

tido propio-CPH propio son estimulados para sobrevivir (figura 8-24A). Se permite que los timocitos cuyos receptores no reconocen las moléculas del CPH propio mueran por una vía por defecto de apoptosis (véase figura 8-24B). Esto garantiza que los linfocitos T que maduran estén restringidos por el CPH propio. La selección positiva también fija la restricción por el CPH de la clase I o de la clase II de los subconjuntos de linfocitos T, asegurando que los linfocitos T CD8⁺ sean específicos de los péptidos presentados por las moléculas del CPH de la clase I y que los linfocitos T CD4⁺ lo sean por los péptidos asociados a la clase II. La **selección negativa** es el proceso mediante el cual se eliminan los timocitos cuyos RLT se unen intensamente a los antígenos peptídicos propios asociados a moléculas del CPH propio (véase figura 8-24C). Esto elimina los linfocitos T en desarrollo que son intensamente autorreactivos contra los antígenos propios que están presentes a concentraciones elevadas en el timo. El resultado neto de estos procesos de selección es que el repertorio de los linfocitos T maduros que salen del timo está restringido por el CPH propio y tolera muchos autoantígenos. En las secciones siguientes se analizan los detalles de la selección positiva y negativa.

Selección positiva de los timocitos: obtención del repertorio de los linfocitos T restringidos por el CPH propio

La selección positiva actúa favoreciendo la supervivencia selectiva y la expansión de los timocitos con RLT restringidos por el CPH propio (véase figura 8-24A). Se producen timocitos positivos dobles sin estimulación antigénica y comienzan a expresar RLT αβ con especificidades generadas aleatoriamente. En la corteza tímica estos linfocitos inmaduros entran en contacto con células epiteliales que muestran diversos péptidos propios unidos a moléculas del CPH de las clases I y II. Si el RLT de una célula reconoce a las moléculas del CPH de la clase I cargadas con péptidos, y al mismo tiempo CD8 interactúa con las moléculas del CPH de la clase I, ese linfocito T recibe señales que impiden su muerte y favorecen su maduración continua. Para avanzar por el trayecto de la maduración, el linfocito T debe seguir expresando el RLT y CD8 pero puede perder la expresión de CD4. El resultado es el desarrollo de un linfocito T CD8⁺ restringido por el CPH de la clase I. Un proceso totalmente análogo lleva al desarrollo de los linfocitos T CD4⁺ restringidos por el CPH de la clase II. Cualquier linfocito T que

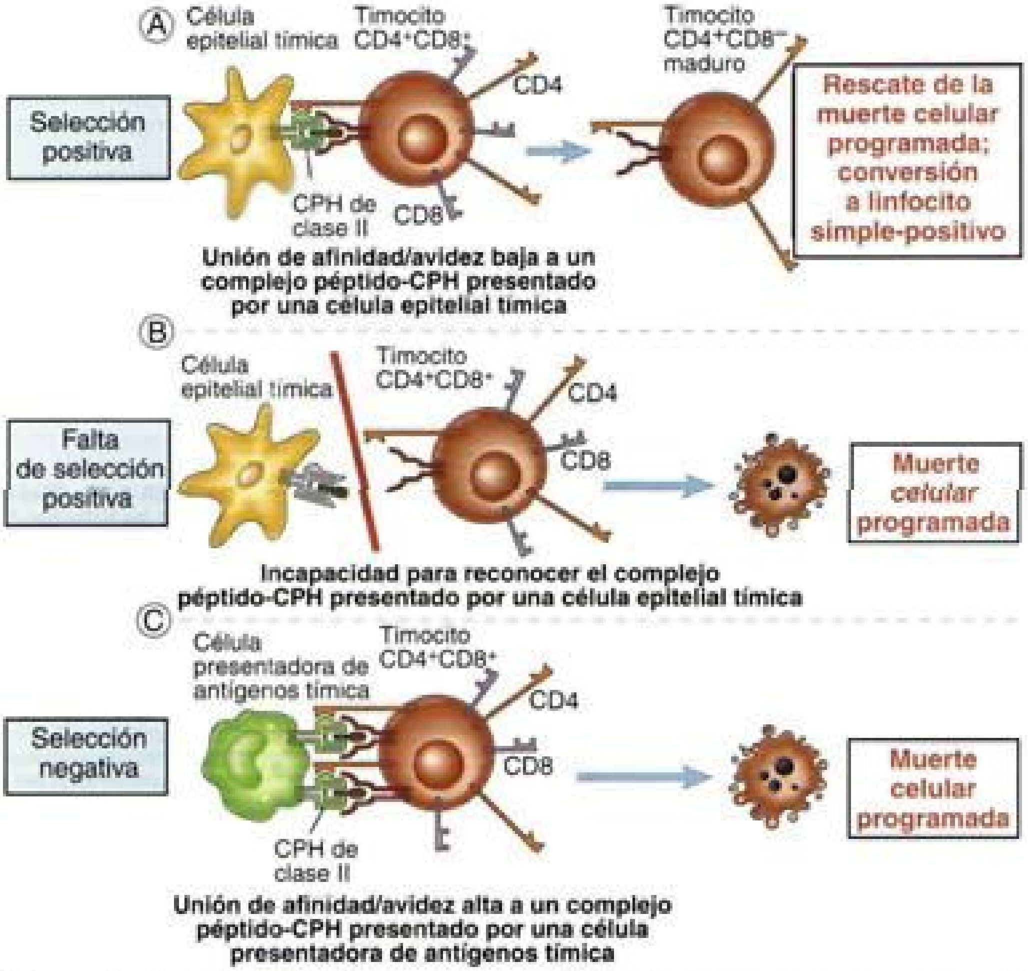

A
Célula epitelial tímica
Timocito CD4⁺CD8⁺
CD4
Selección positiva
CPH de clase II
CD8
Timocito CD4⁺CD8⁻ maduro
Rescate de la muerte celular programada; conversión a linfocito simple-positivo
Unión de afinidad/avidez baja a un complejo péptido-CPH presentado por una célula epitelial tímica
B
Célula epitelial tímica
Timocito CD4⁺CD8⁺
CD4
CD8
Falta de selección positiva
Muerte celular programada
Incapacidad para reconocer el complejo péptido-CPH presentado por una célula epitelial tímica
C
Célula presentadora de antígenos tímica
Timocito CD4⁺CD8⁺
CD4
CD8
Selección negativa
CPH de clase II
Muerte celular programada
Unión de afinidad/avidez alta a un complejo péptido-CPH presentado por una célula presentadora de antígenos tímica

FIGURA 8-24 Procesos de selección en el timo. A. Selección positiva. Si el RLT del timocito participa en una interacción de afinidad baja con una molécula del CPH en una célula epitelial tímica, es rescatado de la muerte celular programada y sigue madurando. **B.** Falta de selección positiva. Si el RLT del timocito no participa en ninguna interacción con complejos péptido-molécula del CPH sobre las células epiteliales tímicas, morirá por una vía por defecto de muerte celular programada. **C.** Selección negativa. Si el RLT del timocito se une a complejos péptido-CPH en una célula presentadora de antígeno tímica con afinidad o avidez elevada, se le induce una muerte celular apoptósica.

exprese un RLT que no reconozca una molécula de CPH cargada con un péptido en el timo morirá y se perderá.

Se han establecido las funciones esenciales de las moléculas del CPH y de la especificidad de los RLT en la selección positiva mediante diversos experimentos.

- Si se trasplanta el timo de una cepa endogámica a animales quiméricos de otra cepa, los linfocitos T que maduran están restringidos por el tipo del CPH del timo. Los timos trasplantados se pueden irradiar o tratar con fármacos citotóxicos (como desoxiguanosina) para matar a todos los macrófagos, células dendríticas y células linfáticas residentes procedentes de la médula ósea, dejando sólo las células epiteliales tímicas resistentes. Una vez más se desarrollan linfocitos T maduros en estos timos, y su capacidad de reconocer el antígeno está restringida por los productos del gen del CPH que se expresan sobre las células epiteliales tímicas trasplantadas y no necesariamente por los productos del gen del CPH expresados sobre las células extratímicas. Por tanto, el epitelio tímico es el elemento crítico del hospedador para la selección positiva (es decir, el desarrollo de patrones de restricción por el CPH de los linfocitos T).
- Si se expresa un RLT αβ transgénico con una restricción por el CPH conocida en una cepa de ratones que también expresa el alelo del CPH para el que es específico el RLT, los linfocitos T madurarán y poblarán el tejido linfático periférico. Si el ratón es de otro haplotipo del CPH y no expresa la molécula del CPH que reconoce el RLT transgénico, hay números normales de timocitos $CD4^+CD8^+$ pero muy pocos linfocitos T maduros que expresan el RLT transgénico (figura 8-25). Este resultado demuestra que los timocitos positivos dobles deben expresar un RLT que se pueda unir a las moléculas del CPH propio para ser seleccionados positivamente. Como veremos más adelante, se ha utilizado el mismo sistema experimental para estudiar la selección negativa.

Durante la transición desde los linfocitos positivos dobles a positivos simples, los timocitos con RLT restringidos por la clase I se convierten en $CD8^+CD4^-$, y las células con RLT restringidos por la clase II se convierten en $CD4^+CD8^-$. CD4 y CD8 actúan como correceptores con los RLT durante la selección positiva y reconocen las moléculas del CPH cuando los RLT están reconociendo complejos péptido-CPH. Las señales procedentes del complejo del RLT y los correceptores actúan

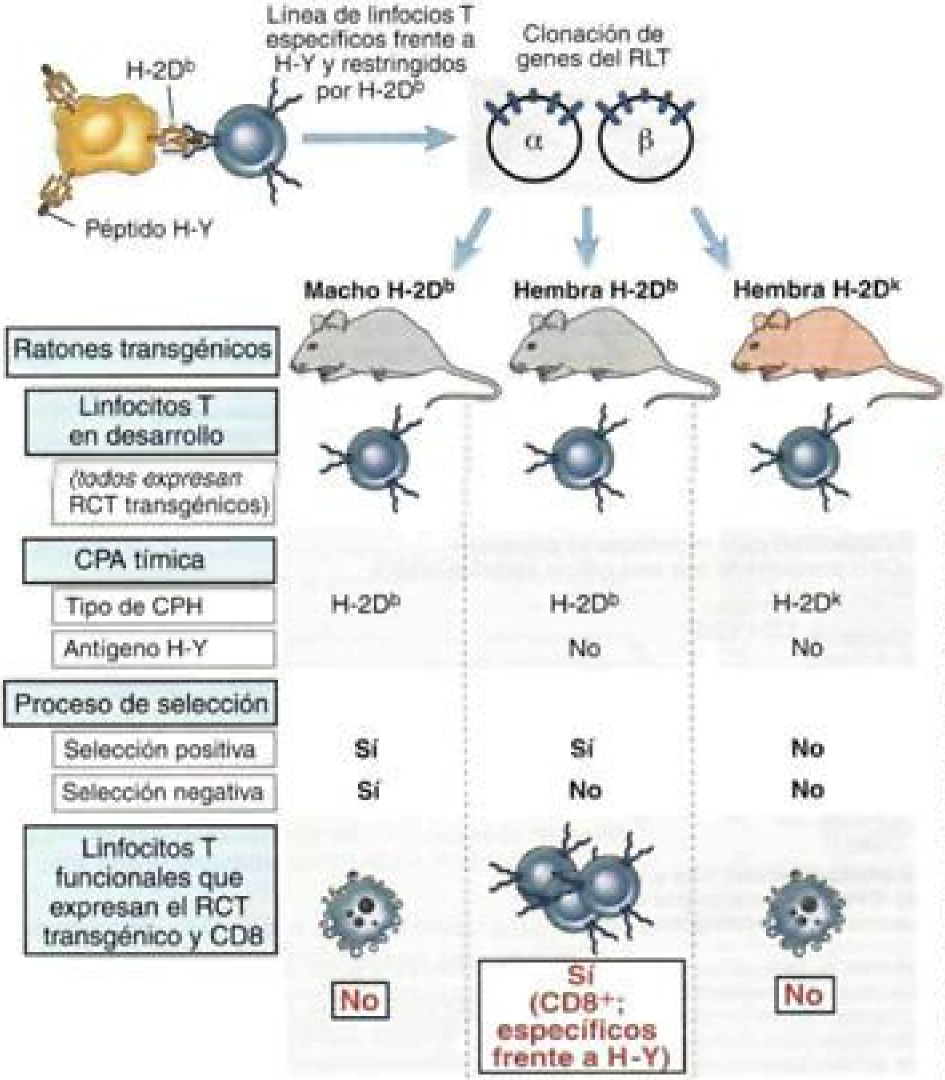

H-2Db
Línea de linfocitos T específicos frente a H-Y y restringidos por H-2Db
Clonación de genes del RLT
α
β
Péptido H-Y
Macho H-2Db
Hembra H-2Db
Hembra H-2Dk
Ratones transgénicos
Linfocitos T en desarrollo
(todos expresan RCT transgénicos)
CPA tímica
Tipo de CPH
H-2Db
H-2Db
H-2Dk
Antígeno H-Y
No
No
Proceso de selección
Selección positiva
Sí
Sí
No
Selección negativa
Sí
No
No
Linfocitos T funcionales que expresan el RCT transgénico y CD8
No
Sí (CD8+; específicos frente a H-Y)
No

FIGURA 8-25 Maduración y selección de los linfocitos T en un modelo de RLT de ratón transgénico. En el experimento que se muestra, un ratón transgénico expresa un RLT específico frente a un antígeno H-Y (específico del macho) asociado a H-2Db, que es, en efecto, un antígeno extraño para un ratón hembra. En los ratones hembra que expresan el alelo CPH Db, los linfocitos T maduros que expresan el RLT transgénico se llegan a desarrollar porque son seleccionados positivamente por las moléculas del CPH propio. Estos linfocitos T reconocen el CPH propio, probablemente de forma débil, y con algunos autoantígenos (no H-Y). Estos linfocitos T no maduran en ratones macho que expresan X-Y porque son seleccionados negativamente por un intenso reconocimiento del antígeno H-Y en el timo. Además, no se desarrollan linfocitos T maduros en ratones hembras que expresan Dk pero que carecen de la selección positiva de los linfocitos T que expresan el RLT restringidos por Db. CPA, célula presentadora de antígeno.

en conjunto para promover la supervivencia de los timocitos. Esta función de CD4 y CD8 es similar a su función en la activación de los linfocitos T maduros (véase capítulo 9). En esta fase de la maduración puede haber una pérdida aleatoria del gen de CD4 o CD8, y sólo las células que expresan el correceptor «correcto» (es decir, CD4 en un linfocito T restringido por la clase II o CD8 en un linfocito T restringido por la clase I) seguirán madurando. También es posible que la expresión de un correceptor erróneo se suprima activamente, aunque se desconoce cómo se consigue esto.

- Los ratones con inactivación génica que carecen de la expresión del CPH de la clase I en las células epiteliales tímicas no elaboran linfocitos T CD8$^+$ maduros, sino que producen timocitos CD4$^+$CD8$^+$ y linfocitos T CD4$^+$. Por el contrario, los ratones deficitarios en CPH de la clase II no elaboran linfocitos T CD4$^+$, sino linfocitos CD8$^+$. Estos resultados demuestran que las células epiteliales tímicas deben expresar moléculas del CPH de la clase I o de la clase II para seleccionar positivamente a los timocitos con el fin de que se conviertan en linfocitos positivos simples CD8$^+$ o CD4$^+$, respectivamente.
- En ratones transgénicos que expresan un RLT restringido por el CPH de la clase II, los linfocitos T maduros que se producen son casi exclusivamente CD4$^+$, aun cuando haya números normales de timocitos CD4$^+$CD8$^+$. Por el contrario, si el RLT transgénico está restringido por la clase I, los linfocitos T que maduran son CD8$^+$. Por tanto, la especificidad del correceptor y la del CPH deben coincidir si un timocito se va a convertir en un linfocito T maduro.

Los péptidos unidos a las moléculas del CPH en las células epiteliales tímicas tienen una función esencial en la selección positiva. En los capítulos 5 y 6 hemos descrito cómo las moléculas de la clase I y de la clase II de la superficie celular siempre contienen péptidos unidos. Estos péptidos asociados al CPH sobre las células presentadoras de antígeno tímicas probablemente tienen dos funciones en la selección positiva: primero, promueven la expresión estable en la superficie celular de las moléculas del CPH, y, segundo, pueden influir en las especificidades de los linfocitos T que se seleccionan. Evidentemente, el timo no puede contener los antígenos extraños a los que puede responder un individuo. Por tanto, los péptidos extraños no pueden estar implicados en la selección positiva de los linfocitos T que en último término pueden reconocer estos péptidos. Sin embargo, son necesarios péptidos propios para la selección positiva, y la función exacta que tienen en este proceso ha sido el tema de numerosos estudios que han utilizado diversos sistemas experimentales.

- Para abordar la función de los péptidos en la selección de los linfocitos T era necesario desarrollar sistemas en los que la matriz de péptidos presentada a los timocitos en desarrollo fuera limitada y se pudiera manipular experimentalmente. Para la selección positiva dependiente del CPH de la clase I esto se consiguió mediante la utilización de ratones deficientes en TAP-1 o en β_2-microglobulina. En estos ratones las moléculas de la clase I no se cargan con péptidos citosólicos y son inestables, aunque se pueden cargar fácilmente con péptidos añadidos exógenos. Si los timos de estos ratones se cultivan sin péptidos añadidos se desarrollan pocos linfocitos T maduros (figura 8-26). La adición de péptidos aumenta mucho la aparición de linfocitos T CD8$^+$ positivos simples, lo que indica la selección positiva eficaz de los timocitos que expresan RLT restringidos por el CPH de la clase I. Un hallazgo fundamental de estos experimentos fue que uno o unos pocos péptidos indujeron la selección positiva de un extenso repertorio de linfocitos T CD8$^+$ que potencialmente podrían reconocer muchos péptidos diferentes no relacionados. Sin embargo, ningún péptido único fue suficiente para generar un número normal (un repertorio) de linfocitos T maduros. Además, mezclas complejas de péptidos indujeron la maduración de más linfocitos T CD8$^+$ que los péptidos únicos. No sabemos si las especificidades de los linfocitos T que maduran se relacionan con los péptidos que indujeron su maduración.

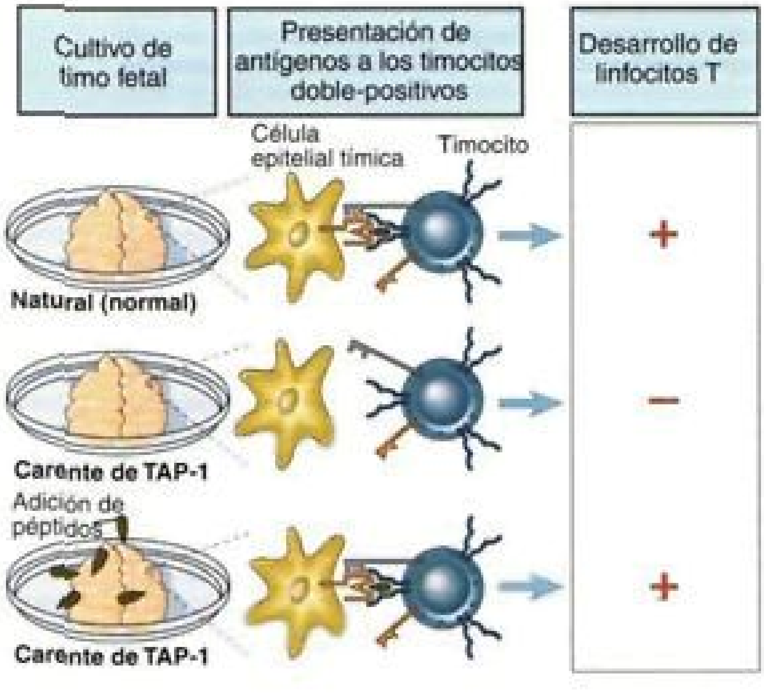


FIGURA 8-26 Función de los péptidos en la selección positiva. En el experimento que se muestra, se extirpan timos de ratones fetales y se cultivan (cultivos orgánicos de timo fetal). Si los timos se extirpan en fases suficientemente tempranas de la gestación, contienen sólo timocitos inmaduros que todavía no han experimentado selección positiva, y por tanto se pueden seguir los fenómenos de maduración posteriores en diversas condiciones *in vitro*. En timos de ratones naturales (normales) aparecerán linfocitos T tanto CD4$^+$CD8$^-$ como CD8$^+$CD4$^-$. Los ratones deficientes en TAP-1 no pueden formar complejos péptido-CPH de la clase I sobre las células epiteliales tímicas (véase capítulo 5), y hay poco desarrollo de los los T CD8$^+$CD4$^-$ en los timos de estos ratones debido a la ausencia de selección positiva de los timocitos restringidos por la clase I. Sin embargo, la adición de péptidos al medio de cultivo que rodea a los timos deficientes en TAP-1 permite la formación de complejos péptido-CPH de la clase I sobre la superficie de las células epiteliales tímicas, y esto restaura la maduración de los linfocitos T CD8$^+$CD4$^-$.

La conclusión extraída de estos experimentos es que los péptidos unidos a las moléculas del CPH son necesarios para la selección positiva de los linfocitos T y que algunos péptidos son mejores que otros en el favorecimiento de este proceso. El hallazgo de que los péptidos difieren en los repertorios de los linfocitos T que seleccionan indica que el reconocimiento de antígenos específicos, y no sólo el reconocimiento del CPH, participa de algún modo en la selección positiva. El reconocimiento débil, o con baja afinidad, de los péptidos en el timo protege a los linfocitos T inmaduros de una vía por defecto de muerte apoptósica y permite que las células finalicen su maduración. No sabemos qué señales generadas por el reconocimiento del antígeno débil protegen a los linfocitos T inmaduros de la muerte ni cómo estas señales difieren de las que se generan por el reconocimiento del antígeno en los linfocitos T maduros positivos simples. Una consecuencia de la selección positiva inducida por los péptidos propios es que los linfocitos T que maduran tienen cierta capacidad de reconocer los péptidos propios. En el capítulo 3 hemos mencionado que la supervivencia de los linfocitos vírgenes antes de su contacto con antígenos extraños precisa señales de supervivencia que aparentemente se generan por el reconocimiento de antígenos propios en los órganos linfáticos periféricos. Los mismos péptidos propios que median la selección positiva de los timocitos positivos dobles en el timo pueden participar en el mantenimiento de los linfocitos T vírgenes maduros (positivos simples) vivos en los órganos periféricos, como los ganglios linfáticos y el bazo.

Este modelo de selección positiva basada en el reconocimiento débil de los antígenos propios plantea una pregunta fundamental: ¿cómo la selección positiva dirigida por antígenos propios produce un repertorio de linfocitos T maduros específicos frente a antígenos extraños? La respuesta probable es que la selección positiva permite que sobrevivan y se diferencian muchos clones diferentes linfocitos T, y después de madurar muchos de estos linfocitos T que reconocen péptidos propios con afinidad baja reconocerán de forma fortuita péptidos extraños con una afinidad suficientemente elevada para activarse y generar respuestas inmunitarias. Como analizamos a continuación, el reconocimiento intenso de los antígenos propios en el timo da lugar a la selección negativa de los linfocitos T en desarrollo.

Selección negativa de los timocitos: tolerancia central

La selección negativa de los timocitos actúa induciendo la muerte apoptósica de las células cuyos receptores reconocen complejos péptido-CPH en el timo con avidez elevada (véase figura 8-24C). Entre los linfocitos T positivos dobles que se generan en el timo, algunos pueden expresar RLT que reconocen autoantígenos con afinidad elevada. Los péptidos presentes en el timo son péptidos propios derivados de antígenos proteínicos expresados ampliamente, así como de algunas proteínas que se piensa que están restringidas a tejidos particulares (véase más adelante). En los linfocitos T inmaduros la consecuencia del reconocimiento del antígeno con avidez elevada es la activación de la apoptosis, que da lugar a la muerte, o eliminación, de las células. Por tanto, los timocitos inmaduros que expresan receptores de afinidad elevada por autoantígenos en el timo son eliminados, lo que da lugar a la selección negativa del repertorio de los linfocitos T. Este proceso elimina a los linfocitos T autorreactivos potencialmente más peligrosos y es uno de los mecanismos que garantiza que el sistema inmunitario no responda a muchos antígenos propios, una propiedad denominada autotolerancia. La tolerancia inducida en los linfocitos inmaduros por el reconocimiento de los autoantígenos en los órganos linfáticos generadores (o centrales) también se denomina **tolerancia central**, para distinguirla de la tolerancia periférica inducida en los linfocitos maduros por los autoantígenos de los tejidos periféricos. Analizaremos los mecanismos y la importancia fisiológica de la tolerancia inmunitaria con más detalle en el capítulo 11.

La demostración formal de la eliminación de clones de linfocitos T reactivos con antígenos del timo (también denominadas eliminación clonal) ha procedido de varios abordajes experimentales que permitieron que los investigadores observaran los efectos del reconocimiento de los autoantígenos por un gran número de linfocitos T en desarrollo.

- Cuando se expone a ratones con RLT transgénicos al péptido para el que es específico el RLT, se induce una gran cantidad de células muertas en el timo y se produce un bloqueo del desarrollo de los linfocitos T maduros que expresan el RLT transgénico. En uno de estos estudios se creó una línea murina transgénica que expresaba un RLT restringido por el CPH de la clase I específico para el antígeno H-Y codificado por el cromosoma Y, que se expresa en muchos tipos celulares de los ratones macho pero no en los ratones hembra (véase figura 8-25). Los ratones hembra con este RLT transgénico tienen números normales de timocitos en la médula tímica y grandes números de linfocitos T CD8⁺ en la periferia porque no expresan el antígeno H-Y que puede inducir la selección negativa. Por el contrario, los ratones transgénicos macho tienen pocos timocitos positivos simples que expresan RLT en la médula y pocos linfocitos T CD8⁺ periféricos maduros debido a la eliminación de los timocitos específicos para H-Y inducida por el antígeno H-Y en el timo.
- Se ve una eliminación similar de linfocitos T inmaduros si se cruzan ratones transgénicos que expresan un RLT específico para un antígeno peptídico conocido con ratones que expresan ese antígeno o si se inyectan a los ratones dosis elevadas del antígeno. Esto también se puede simular *in vitro* cultivando timos intactos procedentes de ratones con RLT transgénicos con concentraciones elevadas del péptido para el que es específico el RLT. En todos estos ejemplos hay un bloqueo de la maduración de los linfocitos T después de la fase cortical de positivo doble, probablemente porque los timocitos inmaduros expresan el RLT transgénico reconocen el antígeno en las células presentadoras de antígeno tímicas y son sometidos a eliminación antes de que puedan madurar para convertirse en células positivas sencillas.

La eliminación de los linfocitos T autorreactivos inmaduros se produce cuando el RLT de un timocito CD4⁺CD8⁺ se une ávidamente a un péptido propio presentado por otra célula tímica. La selección negativa se puede producir tanto en la fase de positivo doble en la corteza como en los linfocitos T positivos sencillos recién generados en la médula. Las células presentadoras de antígenos tímicas que median la selección negativa son principalmente células dendríticas y células epiteliales medulares tímicas, mientras que las células epiteliales corticales son especialmente (y tal vez únicamente) eficaces en la inducción de una selección positiva. Los linfocitos T positivos dobles son atraídos hasta la médula del timo por las quimiocinas específicas CCR7, CCL21 y CCL19. En la médula, las células epiteliales medulares tímicas expresan una proteína nuclear denominada **AIRE** (regulador autoinmunitario) que induce la expresión de diversos genes específicos de tejido en el timo, lo que hace que haya múltiples péptidos específicos de tejido disponibles para su presentación en el timo a los linfocitos T positivos dobles y positivos sencillos durante el proceso de selección negativa. Como se analizará en el capítulo 11, una mutación del gen que codifica la proteína AIRE produce un síndrome poliendocrino autoinmunitario, lo que pone de relieve la importancia de la proteína AIRE en la mediación de la tolerancia central a antígenos específicos de tejido.

El principal factor que determina la elección entre selección positiva y negativa es la intensidad del reconocimiento del antígeno, de modo que el reconocimiento con avidez baja produce selección positiva y el reconocimiento de avidez elevada induce selección negativa. Las moléculas CD4 y CD8 participan probablemente en la selección negativa, al igual que en la selección positiva, porque estos correceptores participan en el reconocimiento de las moléculas del CPH que presentan péptidos propios. La base celular de la selección negativa en el timo es la inducción de la muerte por apoptosis. Al contrario del fenómeno de muerte por defecto (o abandono), que se produce en ausencia de selección positiva, en la selección negativa se generan señales activas promotoras de la muerte cuando el RLT de los timocitos inmaduros se une con afinidad elevada al antígeno. La inducción por la transmisión de señales del RLT de una proteína proapoptósica denominada Bim tiene probablemente una función crucial en la inducción de la permeabilidad mitocondrial y la apoptosis de los timocitos durante la selección negativa (capítulo 11).

El reconocimiento de los autoantígenos en el timo también puede generar una población de linfocitos T reguladores que actúan para prevenir las reacciones autoinmunitarias (véase capítulo 11). No está claro cómo un antígeno propio produce la eliminación de algunos linfocitos T inmaduros y la aparición de linfocitos T reguladores a partir de otros timocitos inmaduros con la misma especificidad.

Linfocitos T γδ

Los timocitos que expresan RLT αβ y γδ son linajes distintos con un precursor común. En los timos fetales, las primeras reorganizaciones del gen del RLT afectan a los *locus* γ y δ. La recombinación de los *locus* γ y δ del RLT se realiza de manera similar a otras reorganizaciones de los genes del receptor del antígeno, aunque el orden de la reorganización parece menos rígido que en otros *locus*.

- Los linfocitos T que expresan cadenas γ y δ funcionales no expresan RLT αβ, y viceversa. La independencia de estos linajes está indicada por varios conjuntos de datos.
- Los linfocitos T maduros que expresan αβ contienen con frecuencia reorganizaciones de los genes δ fuera del marco de lectura, lo que indica que estas células nunca podrían haber expresado receptores γδ.
- Los ratones con inactivación del gen de la cadena δ del RLT desarrollan números normales de linfocitos T αβ, y los ratones con inactivación del gen de la cadena β del RLT desarrollan números normales de linfocitos T γδ.

La diversidad del repertorio de los linfocitos T γδ es teóricamente incluso mayor que la del repertorio de los linfocitos T αβ, en parte porque las secuencias de reconocimiento del heptámero-nonámero adyacentes a los segmentos D permiten la unión D-D. Sin embargo, paradójicamente la diversidad real de los RLT γδ expresados es escasa porque sólo se utilizan algunos de los segmentos V, D y J disponibles en los linfocitos T γδ maduros, por motivos desconocidos. Esta escasa diversidad recuerda a la escasa diversidad del subconjunto B-1 de los linfocitos B y concuerda con el concepto de que los linfocitos T γδ actúan como defensa temprana frente a un número escaso de gérmenes que se encuentran habitualmente en las barreras epiteliales.

Linfocitos T NK

En el capítulo 7 se ha mencionado también otro pequeño subconjunto de linfocitos T conocido como linfocitos T NK, que no están restringidos por el CPH ni reconocen a los péptidos que presentan las células presentadoras de antígeno. Estos linfocitos T NK expresan RLT αβ que están restringidos por CD1, y también tienen un marcador de superficie que se encuentra en los linfocitos NK, de donde procede su nombre. Los RLT de los linfocitos T NK reconocen los antígenos lipídicos unidos a la hendidura de las moléculas CD1. Las moléculas CD1 son moléculas similares al CH de la clase I formadas por una cadena pesada y por β_2-microglobulina. La cadena pesada tiene una hendidura formada por aminoácidos hidrófobos que se pueden unir a antígenos lipídicos y presentarlos. Estos antígenos lipídicos pueden proceder de bacterias endocitadas o pueden ser lípidos propios (véase capítulo 6). Un gran número de linfocitos T NK restringidos por CD1 tiene un receptor de los linfocitos T «invariable» debido a un episodio de reorganización único y estereotípico del gen de la cadena α del RLT. Los linfocitos T NK secretan citocinas que participan en la defensa del individuo, aunque también pueden ser importantes desde el punto de vista de la regulación en el contexto de la autoinmunidad y la alergia.

Los linfocitos T αβ en desarrollo que expresan RLT invariables se pueden seleccionar positivamente en la corteza tímica en la fase de positivo doble por el CD1 y los lípidos propios presentados sobre la superficie de otros timocitos corticales. Estos linfocitos T NK seleccionados no expresan CCR7 y, por tanto, no migran hacia la médula como otros linfocitos T αβ convencionales. En cambio, reciben instrucciones para salir del timo y alojarse en diversas localizaciones periféricas, de las cuales la más importante es el hígado.

RESUMEN

- **Los linfocitos B y T se originan en un precursor común derivado de la médula ósea que se compromete en el linaje linfocítico. La maduración de los linfocitos B se realiza en la médula ósea, mientras que los progenitores tempranos de los linfocitos T migran hacia el timo, donde finalizan su maduración. La maduración temprana se caracteriza por proliferación celular inducida por citocinas, principalmente IL-7, lo que lleva a aumentos acentuados del número de linfocitos inmaduros.**

- **La maduración de los linfocitos B y T supone la reorganización somática de los segmentos del gen del** receptor del antígeno y la expresión inicial de las proteínas de las cadenas pesadas de las Ig en los precursores de los linfocitos B y de las moléculas β del RLT en los precursores de los linfocitos T. La expresión de los prerreceptores y de los receptores del antígeno es esencial para la supervivencia y la maduración de los linfocitos en desarrollo y para los procesos de selección que llevan a un repertorio variado de especificidades antigénicas útiles.

- Los receptores del antígeno de los linfocitos B y T son codificados por genes que se forman por la reorganización somática de un número escaso de segmentos génicos que están separados espacialmente en los *locus* del receptor del antígeno en la línea germinal. Hay *locus* distintos que codifican la cadena pesada de las Ig, la cadena ligera κ de las Ig, la cadena ligera λ de las Ig, la cadena β del RLT, las cadenas α y δ del RLT y la cadena γ del RLT. Estos *locus* contienen segmentos génicos V, J y, sólo en la cadena pesada de las Ig y en los *locus* de las cadenas β y δ del RLT, segmentos D. Estos segmentos están en dirección 5' a los exones que codifican los dominios constantes. La reorganización somática de los *locus* de las Ig y de los RLT supone la unión de los segmentos D y J en los *locus* que contienen los segmentos D, seguido por la unión del segmento V a los segmentos DJ recombinados en estos *locus*, o la unión directa de V a J en los otros *locus*. Este proceso de recombinación génica somática está mediado por un complejo de la enzima recombinasa que incluye los componentes específicos de los linfocitos Rag-1 y Rag-2.

- La diversidad de los repertorios de los anticuerpos y de los RLT es generada por las asociaciones combinatorias de múltiples genes V, D y J en la línea germinal y por la diversidad en la unión que se genera por la adición o la eliminación de nucleótidos aleatorios en los sitios de recombinación. Estos mecanismos generan la máxima diversidad en las uniones de los segmentos que forman las terceras regiones hipervariables de los anticuerpos y de los RLT.

- La maduración de los linfocitos B se produce en fases que se caracterizan por diferentes patrones de reorganización y expresión de los genes de las Ig. En los precursores más tempranos de los linfocitos B, denominados linfocito pro-B, los genes de las Ig están inicialmente en la configuración en la línea germinal. En la transición de linfocito pro-B a linfocito pre-B la recombinación V-D-J está completa en el *locus* de la cadena H de las Ig. Se produce un transcrito de ARN primario que contiene el complejo VDJ y segmentos del gen C de las Ig, y los exones de la región C de la cadena μ del ARN de la cadena pesada se ayustan con el exón VDJ para generar un ARNm maduro que se traduce en la proteína de la cadena pesada μ. El pre-RLB se forma por el emparejamiento de la cadena μ con los sustitutos de las cadenas ligeras invariables y por su asociación a las moléculas transmisoras de señales Igα e Igβ. Este receptor proporciona señales de supervivencia y proliferación y también señales que inhiben la reorganización del otro alelo de la cadena pesada (exclusión alélica). En la fase de linfocito B inmaduro se produce la recombinación V-J en los *locus* κ y λ, y se expresan las proteínas de las cadenas ligeras. Después se ensamblan las cadenas pesadas y ligeras para dar lugar a moléculas de IgM intactas, que se expresan sobre la superficie celular. Los linfocitos B inmaduros salen de la médula ósea para poblar los tejidos linfáticos periféricos, donde finalizan su maduración. En la fase de linfocito B maduro, la síntesis de las cadenas pesadas μ y δ se produce en los mismos linfocitos B por el ayuste alternativo de los transcritos primarios del ARN de la cadena pesada, y se expresan IgM e IgD de membrana.

- Durante la maduración de los linfocitos B, los linfocitos B inmaduros que expresan receptores del antígeno de afinidad alta específicos de autoantígenos presentes en la médula ósea son inducidos para que editen los genes de sus receptores o estas células son eliminadas.

- La maduración de los linfocitos T en el timo también progresa en fases que se distinguen por la expresión de los genes del receptor del antígeno, las moléculas correceptoras CD4 y CD8, y su localización en el timo. Los inmigrantes del linaje T más tempranos que llegan al timo no expresan RLT ni moléculas CD4 ni CD8. Los linfocitos T en desarrollo en el interior del timo, denominados timocitos, pueblan inicialmente la corteza externa, donde experimentan proliferación, reorganización de los genes del RLT y expresión en la superficie de moléculas de CD3, RLT, CD4 y CD8. A medida que las células maduran, migran desde la corteza hasta la médula.

- Los timocitos menos maduros, denominados linfocitos pro-T, son $\text{CD4}^-\text{CD8}^-$ (negativos dobles), y los genes de los RLT están en la configuración en la línea germinal. En la fase de linfocito pre-T, los timocitos siguen siendo negativos dobles, pero se ha finalizado la recombinación V-D-J en el *locus* de la cadena β del RLT. Los transcritos primarios de la cadena β se expresan y procesan para llevar un segmento C_β adyacente al complejo VDJ, y se producen polipéptidos de la cadena β. La cadena β se asocia a la proteína pre-Tα invariable para formar un pre-RLT. El pre-RLT transduce señales que inhiben la reorganización del alelo de la otra cadena β (exclusión alélica) y favorece la expresión de CD4 y CD8 y la proliferación adicional de los timocitos inmaduros. En la fase $\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ (positiva doble) del desarrollo de los linfocitos T se produce la recombinación V-J en el *locus* α del RLT, se producen polipéptidos de la cadena α y se expresan concentraciones bajas del RLT en la superficie celular.

- Los procesos de selección dirigen la maduración de los timocitos positivos dobles que expresan RLT y moldean el repertorio de los linfocitos T hacia la restricción por el CPH propio y la autotolerancia. La selección positiva de timocitos $\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ con RLT αβ precisa el reconocimiento con avidez baja de los complejos péptido-CPH sobre las células epiteliales tímicas, lo que lleva al rescate de las células de la muerte programada. La selección negativa de los timocitos positivos dobles $CD4^+CD8^+$ con RLT αβ se produce cuando estas células reconocen, con avidez elevada, antígenos que están presentes en el timo. Este proceso es responsable de la tolerancia a muchos autoantígenos. La mayor parte de los timocitos corticales no sobrevive a estos procesos de selección. A medida que maduran los timocitos que expresan RLT αβ, se desplazan hacia la médula y se convierten en linfocitos $CD4^+CD8^-$ o $CD8^+CD4^-$. Los timocitos medulares adquieren la capacidad de diferenciarse en linfocitos efectores cooperadores o citotóxicos y finalmente migran hacia los tejidos linfáticos periféricos.

Bibliografía seleccionada

Busslinger M. Transcriptional control of early B cell development. Annual Review of Immunology 22:55–79, 2004.

Germain RN. T cell development and the CD4-CD8 lineage decision. Nature Reviews Immunology 2:309–322, 2002.

Goldrath AW, and MJ Bevan. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire. Nature 402:255–262, 1999.

Hardy RR, and K Hayakawa. B cell development pathways. Annual Review of Immunology 19:595–622, 2001.

Hogquist KA. Signal strength in thymic selection and lineage commitment. Current Opinion in Immunology 13:225–231, 2001.

Jenkinson EJ, WE Jenkinson, SW Rossi, and G Anderson. The thymus and T-cell commitment: the right choice for Notch? Nature Reviews Immunology 6:551–555, 2006.

Jung D, C Giallourakis, R Mostoslavsky, and FW Alt. Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain *locus*. Annual Review of Immunology 24:541–570, 2006.

Kronenberg M. Toward an understanding of NKT cell biology: progress and paradoxes. Annual Review of Immunology 23:877–900, 2005.

Kuppers R, and R Dalla-Favera. Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. Oncogene 20:5580–5594, 2001.

Kyewski B and L Klein. A central role for central tolerance. Annual Review of Immunology 24:571–606, 2006.

Maillard I, T Fang, and WS Pear. Regulation of lymphoid development, differentiation, and function by the Notch pathway. Annual Review of Immunology 23:945–974, 2005.

Meffre E, R Casellas, and MC Nussenzweig. Antibody regulation of B cell development. Nature Immunology 1:379–385, 2000.

Nemazee D. Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance. Nature Reviews Immunology 6:728–740, 2006.

Palmer E. Negative selection—clearing out the bad apples from the T cell repertoire. Nature Reviews Immunology 3:383–391, 2003.

Rodewald HR, and HJ Fehling. Molecular and cellular events in early thymocyte development. Advances in Immunology 69:1–112, 1998.

Rolink AG, C Schaniel, J Andersson, and F Melchers. Selection events operating at various stages in B cell development. Current Opinion in Immunology 13:202–207, 2001.

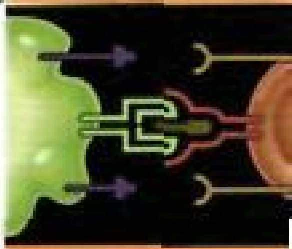
Schatz DG, and E Spanopoulou. Biochemistry of V(D)J recombination. Current Topics in Microbiology and Immunology 290:49–85, 2005.

Schlissel MS. Regulating antigen-receptor gene assembly. Nature Reviews Immunology 3:890–899, 2003.

Singh H, KL Medina, and JM Pongubala. Contingent gene regulatory networks and B cell fate specification. Proceedings of the National Academy of Science U S A 102:4949–4953, 2005.

von Boehmer H, I Aifantis, F Gounari, O Azogui, L Haughn, I Apostolou, E Jaeckel, F Grassi, and L Klein. Thymic selection revisited: how essential is it? Immunological Reviews 191:62–78, 2003.

Capítulo 9



ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

Introducción a la activación de los linfocitos T, 189

Activación de los linfocitos T CD4⁺, 191
- Expansión clonal de los linfocitos T CD4⁺, 192
- Diferenciación de los linfocitos T CD4⁺, 192

Activación de los linfocitos T CD8⁺, 192
- Expansión clonal de los linfocitos T CD8⁺, 193
- Diferenciación de los linfocitos T CD8⁺ en LTC, 194

Función de los coestimuladores en la activación de los linfocitos T, 194

Transducción de señales por el complejo RLT, 198
- Fenómenos de membrana tempranos: activación de las tirosina-cinasas, reclutamiento de proteínas adaptadoras y formación de la sinapsis inmunitaria, 199
- Vías de transmisión de señales de la cinasa MAP en los linfocitos T, 205
- Vías de transmisión de señales mediadas por calcio y por PKC en los linfocitos T, 206
- Activación de factores de transcripción que regulan la expresión génica de los linfocitos T, 207
- Bioquímica de la coestimulación, 209

Atenuación de las señales de los linfocitos T: función de los receptores inhibidores y de las ubicuitina ligasas, 209

Resumen, 213

Las fases de activación y efectora de las respuestas inmunitarias adaptativas mediadas por linfocitos T las desencadena el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T. En el capítulo 6 se ha descrito la especificidad de los linfocitos T por los fragmentos peptídicos, derivados de los antígenos proteínicos, que se presentan unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) propio. En el capítulo 7 se describen los receptores del antígeno y las moléculas accesorias de los linfocitos T que participan en la activación de los linfocitos T por los antígenos. En este capítulo se describe la base biológica y bioquímica de la activación de los linfocitos T por los antígenos y por señales adicionales proporcionadas por las células presentadoras de antígenos (CPA). Se comienza con una breve introducción a la activación de los linfocitos T, se considera la biología de las respuestas de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, se analiza la función de los coestimuladores en la activación de los linfocitos T y después se analizan los mecanismos bioquímicos de la transmisión de señales por el receptor de los linfocitos T (RLT). Finalmente se comenta la regulación de la transmisión de señales de los linfocitos T por receptores inhibidores y por otras moléculas que atenúan las señales procedentes del RLT, de los correceptores y de los receptores coestimuladores.

INTRODUCCIÓN A LA ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

Los linfocitos T vírgenes se alojan en los órganos linfáticos secundarios, donde pueden entrar en contacto con antígenos presentados por células dendríticas maduras sobre moléculas del CPH de la clase I o de la clase II, y de esta forma son activados. Esto produce la expansión de conjuntos de linfocitos específicos de antígeno y la diferenciación de estas células en linfocitos efectores y memoria (figura 9-1). Los antígenos proteínicos que atraviesan las barreras epiteliales son captados por las células dendríticas inmaduras y son transportados a los ganglios linfáticos. Los antígenos que entran en la circulación pueden ser captados por células dendríticas en la sangre en el bazo. Si estos antígenos se asocian a «patrones moleculares asociados a patógenos», como los ligandos los receptores de tipo *toll* (véase capítulo 2), las

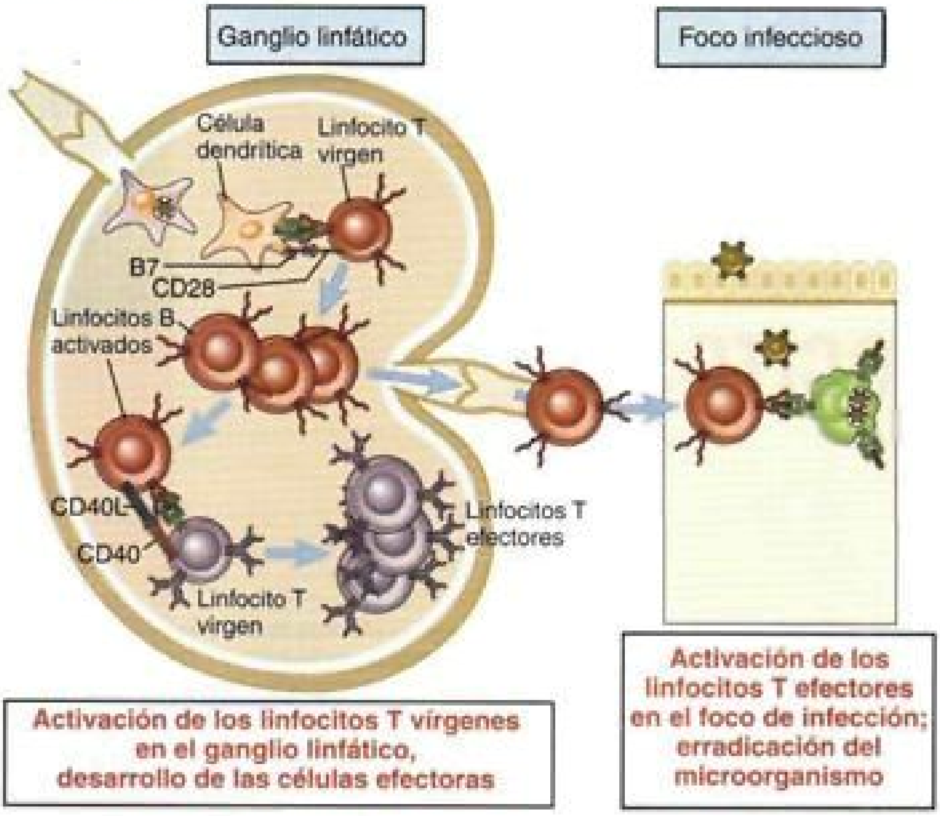

Ganglio linfático
Foco infeccioso
Célula dendrítica
Linfocito T virgen
B7
CD28
Linfocitos B activados
CD40L
CD40
Linfocito T virgen
Linfocitos T efectores
Activación de los linfocitos T vírgenes en el ganglio linfático, desarrollo de las células efectoras
Activación de los linfocitos T efectores en el foco de infección; erradicación del microorganismo

FIGURA 9-1 Activación de los linfocitos T vírgenes y efectores por el antígeno. Los antígenos que son transportados por las células dendríticas hasta los ganglios linfáticos son reconocidos por los linfocitos T vírgenes que recirculan por estos ganglios linfáticos. Los linfocitos T son activados para diferenciarse en linfocitos efectores y de memoria, que pueden permanecer en los órganos linfáticos o migrar a los tejidos linfáticos. En los focos de infección los linfocitos efectores son activados de nuevo por los antígenos y realizan sus diferentes funciones, como la activación de los macrófagos.

células dendríticas son activadas y se las induce para que expresen coestimuladores, como las proteínas B7, sobre la superficie celular. Las células dendríticas que han entrado en contacto con microorganismos y han interiorizado sus antígenos comienzan a madurar y a migrar hacia las zonas de linfocitos T de los órganos linfáticos secundarios, como los ganglios linfáticos. Como se analiza en el capítulo 6, tanto los linfocitos T vírgenes como las células dendríticas son atraídos hacia las zonas de linfocitos T por quimiocinas que activan el receptor de quimiocinas CCR7. Cuando llegan a estas zonas de linfocitos T, las células dendríticas presentan los antígenos sobre las moléculas del CPH y también expresan coestimuladores que pueden proporcionar segundas señales a los linfocitos T vírgenes. Cuando un linfocito T virgen de la especificidad correcta reconoce el antígeno, en forma de complejos péptido-CPH, y recibe señales mediante la interacción de B7 con receptores coestimuladores del linfocito T, ese linfocito virgen es activado. Se puede inducir a los linfocitos T estimulados por el antígeno que han recibido tanto la «señal uno» a través del receptor del antígeno como las «segundas señales» a través de los receptores coestimuladores a que secreten citocinas y expresen receptores de citocinas. La citocina interleucina-2 (IL-2) proporciona señales autocrinas a los linfocitos T activados, lo que da lugar a la expansión de clones específicos de antígeno. La IL-2 y otras citocinas producidas por los linfocitos T y por las CPA también estimulan la diferenciación de los linfocitos T en linfocitos efectores y memoria (figura 9-2). Algunos de estos linfocitos T activados salen del órgano linfático en el que se produjo la activación y entran en la circulación. Otros linfocitos T CD4$^+$ activados quedan en el órgano linfático, donde ayudan a los linfocitos B a diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos (véase capítulo 10).

Los linfocitos T efectores reconocen los antígenos en los órganos linfáticos o en los tejidos no linfáticos periféricos y son activados para realizar sus funciones efectoras (véase figura 9-1). Los linfocitos T efectores pueden migrar a cualquier foco de infección o de inflamación. Aquí los linfocitos vuelven a entrar en contacto con el antígeno para el que son específicos y responden de forma que tienen como misión eliminar la fuente del antígeno. Los linfocitos T efectores del subconjunto cooperador CD4$^+$ expresan moléculas de membrana y secretan citocinas que activan (cooperan) a los macrófagos para que maten los microorganismos fagocitados. Algunos linfocitos T cooperadores permanecen en los órganos linfáticos y ayudan a los linfocitos B a diferenciarse en células que secretan anticuerpos para unirse a los antígenos. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8$^+$, que son las células efectoras de subconjunto CD8$^+$, matan células infectadas y células tumorales que muestran antígenos asociados al CPH de la clase I. Se volverá a las funciones efectoras de los linfocitos T en los capítulos 10 y 13. Los linfocitos T de memoria son una población expandida de linfocitos T específicos de antígeno que pueden responder rápidamente a un encuentro posterior con el antígeno y que se diferencian en células efectoras que eliminan el antígeno. En general, la activación de los linfocitos T de memoria depende sólo de la ocupación del RLT, y en esta fase de la diferenciación no son necesarias «segundas señales» coestimuladoras.

Las respuestas de los linfocitos T disminuyen después de que las células efectoras hayan eliminado el antígeno. Esta disminución es importante para devolver el sistema inmunitario a un estado de reposo, u homeostasis. Las respuestas de los linfocitos T disminuyen principalmente porque la mayoría de los linfocitos T activados por el antígeno muere mediante apoptosis. El motivo de esto es que cuando el anti-

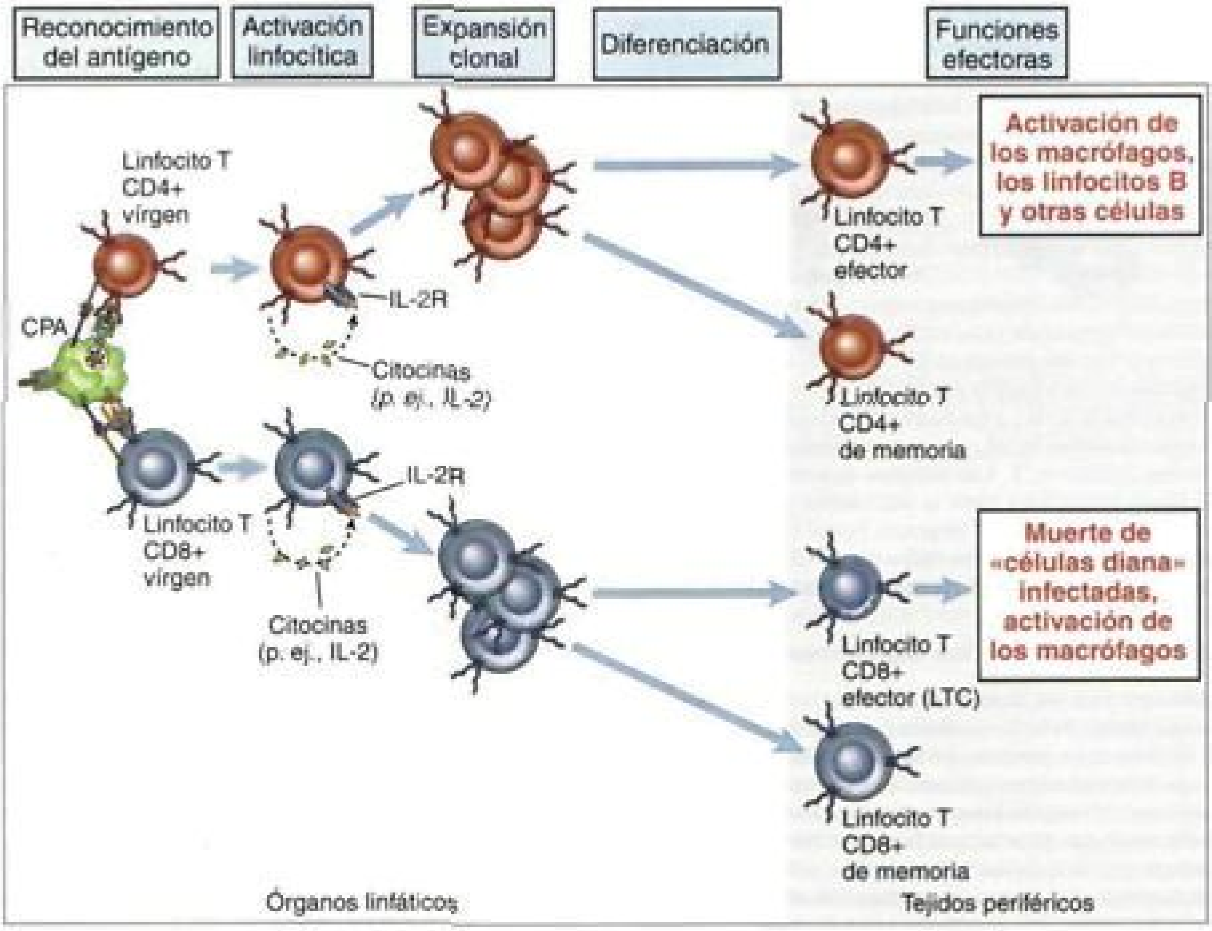

Reconocimiento del antígeno
Activación linfocítica
Expansión clonal
Diferenciación
Funciones efectoras
Linfocito T CD4+ virgen
CPA
IL-2R
Citocinas (p. ej., IL-2)
Linfocito T CD8+ virgen
IL-2R
Citocinas (p. ej., IL-2)
Linfocito T CD4+ efector
Activación de los macrófagos, los linfocitos B y otras células
Linfocito T CD4+ de memoria
Linfocito T CD8+ efector (LTC)
Muerte de «células diana» infectadas, activación de los macrófagos
Linfocito T CD8+ de memoria
Órganos linfáticos
Tejidos periféricos

FIGURA 9-2 **Fases de la respuesta de los linfocitos T.** El reconocimiento del antígeno por los linfocitos T induce la secreción de citocinas (p. ej., IL-2), la expansión clonal como consecuencia de la proliferación celular autocrina inducida por IL-2, y la diferenciación de los linfocitos T en linfocitos efectores o linfocitos de memoria. En la fase efectora de la respuesta, los linfocitos T CD4⁺ efectores responden al antígeno produciendo citocinas que tienen varias acciones, como la activación de los macrófagos y los linfocitos B, y los LTC CD8⁺ responden matando a otras células. CPA, célula presentadora de antígeno.

geno es eliminado, los linfocitos quedan privados de los estímulos de supervivencia que normalmente proporcionan el antígeno, los coestimuladores y las citocinas que se producen durante las reacciones inflamatorias frente al antígeno. Se estima que más del 95% de los linfocitos T CD8⁺ específicos de antígeno que se producen mediante expansión clonal muere mediante apoptosis cuando se elimina el antígeno. Se volverá a los mecanismos de homeostasis del sistema inmunitario en el capítulo 11.

Las secuencias de los acontecimientos en las respuestas de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ son muy similares (véase figura 9-2). Sin embargo, hay suficientes diferencias en el inicio y la finalización de estas respuestas como para analizarlas por separado.

ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD4⁺

La diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes en células efectoras de la inmunidad celular (IC) precisa el reconocimiento del antígeno y la coestimulación. El inicio de las respuestas inmunitarias celulares precisa que los linfocitos T CD4⁺ vírgenes y los antígenos a los que reconocen estén presentes en el mismo tejido linfático al mismo tiempo. Esto se consigue por la recirculación de los linfocitos T vírgenes y por el transporte de los antígenos hasta los órganos linfáticos, que se describe en el capítulo 6. Los linfocitos T vírgenes migran desde la sangre hasta los órganos linfáticos, desde un órgano linfático hasta otro, y de nuevo hacia la sangre, hasta que entran en contacto con el antígeno para el cual expresan receptores específicos. El antígeno llega hasta los ganglios linfáticos por drenaje linfático y hasta el bazo a través de la sangre. Las células dendríticas tienen una función importante en la captación de los antígenos en focos infecciosos, y en la migración a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos de drenaje. Durante su migración hasta los ganglios linfáticos, las células dendríticas maduran y se convierten en células presentadoras de antígenos (CPA) eficientes (véase capítulo 6, figura 6-5).

La activación de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes precisa la presentación del antígeno por las células dendríticas. Una vez en el ganglio linfático, las células dendríticas presentan a los linfocitos T CD4⁺ vírgenes péptidos derivados de los antígenos de la proteína endocitada asociados a moléculas del CPH de la clase II. Las reacciones inmunitarias mediadas por los linfocitos T CD4⁺ son desencadenadas por los antígenos proteínicos de microorganismos extracelulares que son ingeridos por células dendríticas, o por antígenos proteínicos solubles que son administrados con adyuvantes, en el caso de las vacunaciones, y captados por las células dendríticas. Estos antígenos microbianos o solubles son interiorizados en las vesículas por las células dendríticas y son presentados asociados a moléculas del CPH de la clase II (véase capítulo 6). Algunos productos químicos introducidos a través de la piel también desencadenan reacciones mediadas por linfocitos T, denominadas reacciones de **sensibilidad por contacto**. Se piensa que los productos químicos que producen sensibilización por contacto se unen a proteínas propias y las modifican, creando nuevos determinantes antigénicos que se presentan a los linfocitos T CD4$^+$ o CD8$^+$. Además de presentar los antígenos, las células dendríticas responden a las estructuras microbianas expresando concentraciones elevadas de coestimuladores como las proteínas B7-1 y B7-2, que proporcionan segundas señales para la activación de los linfocitos T (se describen más adelante), y mediante la secreción de citocinas como la interleucina-12 (IL-12), que estimulan la diferenciación de los linfocitos T. Las señales coestimuladoras son generalmente esenciales para la activación y la diferenciación de los linfocitos T CD4$^+$ vírgenes. Por el contrario, como se analizará más adelante, los linfocitos T CD8$^+$ pueden ser menos dependientes de estos coestimuladores.

Expansión clonal de los linfocitos T CD4$^+$

La proliferación de los linfocitos T en respuesta al reconocimiento del antígeno está mediada principalmente por una vía de crecimiento autocrina, en la que el linfocito T que responde secreta citocinas promotoras de su propio crecimiento y también expresa receptores para estas citocinas en la superficie celular. El principal factor de crecimiento autocrino para la mayoría de los linfocitos T es la IL-2 (véase figura 12-9, capítulo 12). Tanto la producción de IL-2 como la expresión de receptores de afinidad alta por la IL-2 precisan el reconocimiento del antígeno por linfocitos T específicos, además de coestimulación. Por tanto, los linfocitos que reconocen el antígeno producen IL-2 y también responden preferentemente a ella, asegurando que los linfocitos T específicos de antígeno sean los que más proliferen. La consecuencia de la proliferación de los linfocitos T vírgenes es la **expansión clonal**, que a partir de un pequeño número de linfocitos vírgenes específicos de antígeno genera el gran número de linfocitos necesario para eliminar el antígeno. Antes de la exposición al antígeno, la frecuencia de linfocitos T de genes específicos para cualquier antígeno es de 1 de cada 10^5 a 10^6 linfocitos. Después de la exposición al antígeno, el número de linfocitos T CD4$^+$ específicos para ese antígeno puede aumentar hasta aproximadamente 1 de cada 100 a 1000 linfocitos. La magnitud de la expansión clonal es aún mayor para los linfocitos T CD8$^+$, como se describe más adelante. Estos números disminuyen rápidamente cuando se elimina el antígeno, y después de que la respuesta inmunitaria disminuya los linfocitos de memoria supervivientes específicos para el antígeno alcanzan números del orden de 1 de cada 10^4.

Cuando se han eliminado los antígenos, muchos de los linfocitos T activados mueren mediante apoptosis, lo que constituye un mecanismo homeostático que devuelve el sistema inmunitario a su estado basal de reposo después de haber eliminado la infección (véase capítulo 11). Algunos de los linfocitos T que han proliferado se diferencian en linfocitos efectores, y otra progenie de los linfocitos estimulados por el antígeno se diferencia en linfocitos de memoria, que tienen una vida prolongada y están listos para responder rápidamente a la provocación antigénica.

Diferenciación de los linfocitos T CD4$^+$

Los linfocitos efectores del linaje CD4 se caracterizan por su capacidad de expresar moléculas de superficie que activan a otras células (linfocitos B, macrófagos y células dendríticas) y por secretar citocinas que participan en las funciones de estos linfocitos T. Mientras que los linfocitos T CD4$^+$ vírgenes producen principalmente IL-2 tras su activación, los linfocitos T CD4$^+$ efectores son capaces de producir un gran número y variedad de citocinas que tienen diversas actividades biológicas. El desarrollo de estos linfocitos T efectores secretores de citocinas, y las funciones de las citocinas en la inmunidad celular, se describen en el capítulo 13.

ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD8$^+$

La activación de los linfocitos T CD8$^+$ vírgenes también precisa el reconocimiento del antígeno y segundas señales, pero la naturaleza de estas puede ser diferente de las de los linfocitos CD4$^+$. Para ser estimulados para proliferar y diferenciarse en LTC efectores, los linfocitos T CD8$^+$ vírgenes deben reconocer los antígenos peptídicos asociados a la clase I y también establecer contacto con coestimuladores sobre las CPA o señales proporcionadas por los linfocitos T cooperadores.

Las células dendríticas tienen una función esencial en la activación de los linfocitos T CD8$^+$ vírgenes. Las respuestas de los linfocitos T CD8$^+$ son activadas por péptidos microbianos presentes en el citosol de las células infectadas y son presentadas por moléculas de CPH de la clase I. Los microorganismos que producen los antígenos citosólicos suelen ser virus, que expresan proteínas en el citoplasma de las células infectadas. Los linfocitos T CD8$^+$ pueden responder a algunas bacterias y virus fagocitados si estos gérmenes o sus antígenos proteínicos son transportados fuera de los fagosomas hasta el citosol. Ejemplos de estos gérmenes son la bacteria *Listeria monocytogenes*. Las células dendríticas que expresan estos antígenos citosólicos pueden activar a los linfocitos T CD8$^+$ vírgenes, de forma similar a como las células dendríticas inician las respuestas de los linfocitos T CD4$^+$. Pero la inducción de una respuesta de linfocitos T CD8$^+$ plantea un problema especial porque el antígeno que reconoce estos linfocitos puede ser producido en un tipo celular, como una célula tisular que es infectada por un virus o transformada, que no es una CPA profesional y no puede activar a los linfocitos T vírgenes. Para iniciar la respuesta de los linfocitos T CD8$^+$, el antígeno tiene que acceder a la vía del CPH de tipo I de las células dendríticas. Estas tienen la capacidad especial de captar e ingerir células infectadas por virus o células tumorales, y de presentar los antígenos víricos o tumorales a los linfocitos T CD8$^+$ vírgenes (figura 9-3). En esta vía los antígenos ingeridos son transportados desde las vesículas hasta el citosol, desde donde los péptidos entran en la vía de la clase I. Como se ha señalado en el capítulo 6, la mayor parte de las proteínas ingeridas no entra en la vía de la clase I citosólica de presentación del antígeno. Esta permisividad para el tráfico de proteínas desde las vesículas endosómicas hasta el citosol es exclusiva de las células dendríticas. (Al mismo tiempo, las células dendríticas pueden presentar a los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ los péptidos asociados al CPH de la clase II que se generan en las vesículas.) Este proceso se denomina **presentación cruzada**, o cebado cruzado, para indicar que un tipo celular (las células dendríticas) puede presentar antígenos de otra célula (la célula infectada por el virus o la célula tumoral) y cebar, o activar, a linfocitos T específicos de estos antígenos.

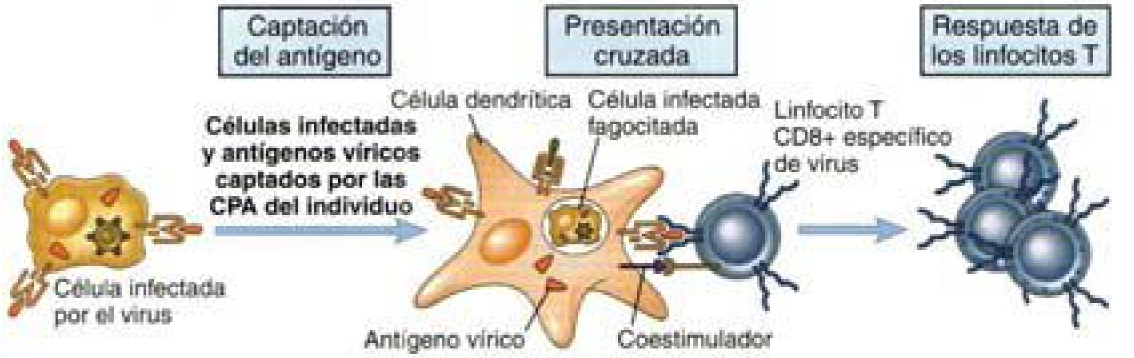

Captación del antígeno
Presentación cruzada
Respuesta de los linfocitos T
Célula dendrítica
Célula infectada fagocitada
Linfocito T CD8+ específico de virus
Células infectadas y antígenos víricos captados por las CPA del individuo
Célula infectada por el virus
Antígeno vírico
Coestimulador

FIGURA 9-3 Presentación cruzada de los antígenos a los linfocitos T CD8$^+$. Las células infectadas por gérmenes intracelulares, como virus, son ingeridas por las células dendríticas, y los antígenos de los gérmenes infecciosos son procesados y presentados a los linfocitos T CD8$^+$ asociados a moléculas del CPH de la clase I. Así, las células dendríticas son capaces de presentar los antígenos vesiculares endocitados por la vía de la clase I. Obsérvese que la misma CPA que realiza la presentación cruzada puede presentar antígenos del germen asociados al CPH de la clase II para su reconocimiento por los linfocitos T cooperadores CD4$^+$.

La activación completa de los linfocitos T CD8$^+$ vírgenes y su diferenciación en LTC funcionales pueden precisar la participación de los linfocitos cooperadores CD4$^+$. En otras palabras, los linfocitos T cooperadores pueden proporcionar «segundas señales» para los linfocitos T CD8$^+$. La necesidad de los linfocitos cooperadores puede variar según el tipo de exposición antigénica. En el contexto de una intensa respuesta inmunitaria innata a un microorganismo, si las CPA profesionales son infectadas directamente por el microorganismo, o si la presentación cruzada de los antígenos microbianos es eficiente, puede no ser necesaria la cooperación del linfocito T CD4$^+$. Los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ pueden ser necesarios para las respuestas de los linfocitos T CD8$^+$ frente a infecciones víricas latentes, trasplantes de órganos y tumores, todos los cuales tienden a provocar reacciones inmunitarias innatas débiles. La importancia variable de los linfocitos T CD4$^+$ en el desarrollo de las respuestas de los LTC queda ilustrada por estudios en ratones con inactivación génica de CD4, que carecen de linfocitos T cooperadores. En estos ratones algunas infecciones víricas no generan LTC eficaces y no son erradicadas, mientras que otros virus sí estimulan respuestas eficaces mediadas por LTC. La ausencia de función cooperadora de los linfocitos T CD4$^+$ es la explicación aceptada de los defectos de la generación de LTC que se ven en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que infecta y elimina sólo a los linfocitos T CD4$^+$.

Los linfocitos T cooperadores pueden favorecer la activación de los linfocitos T CD8$^+$ mediante varios mecanismos (figura 9-4). Los linfocitos T cooperadores pueden secretar citocinas que estimulan la diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$. Los linfocitos T cooperadores estimulados por el antígeno expresan el miembro trimérico de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) denominado ligando de CD40 (CD40L), que se une al CD40 sobre las CPA y activa a estas la célula presentadoras para hacer que sean más eficientes en la estimulación de la diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$. Los efectos de los linfocitos T cooperadores parecen producirse sobre todo en la diferenciación de los linfocitos CD8$^+$ en linfocitos de memoria completamente funcionales, y menos sobre la expansión clonal inicial y el desarrollo temprano de los LTC.

Expansión clonal de los linfocitos T CD8$^+$

Antes de la exposición al antígeno, la frecuencia de CD8$^+$ vírgenes específicos para cualquier antígeno es de 1 de cada 10^5 a 10^6 linfocitos. Después de la exposición al antígeno, el número de linfocitos T CD8$^+$ específicos para ese antígeno puede aumentar hasta llegar a ser de 1 de cada 10 (figura 9-5).

- Estudios en ratones han mostrado una expansión inesperadamente grande de los linfocitos T CD8$^+$ durante la fase aguda de las infecciones por gérmenes intracelulares. En uno de estos estudios se identificaron linfocitos T específicos para un epítopo dominante del virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) mediante la tinción de poblaciones celulares con un tetrámero fluorescente de una molécula de CPH adecuada cargada con el péptido vírico. Se estimó que la frecuencia de linfocitos T específicos del VCML en ratones no infectados es de aproximadamente 1 de cada 10^5 linfocitos CD8$^+$. Tras la infección por el virus, en el máximo de la respuesta inmunitaria aumentó de dos a tres veces el número total de linfocitos T CD8$^+$ en el bazo, y hasta uno de cada cinco de estos linfocitos era específico para el péptido vírico. En otras palabras, en esta infección hubo una expansión mayor de 50.000 veces de los linfocitos T CD8$^+$ específicos de antígeno y, notablemente, esto se produjo en la primera semana después la infección. También fue notable el hallazgo de que durante esta masiva expansión clonal específica de antígeno, los linfocitos T «espectadores» no específicos del virus no proliferaron. La expansión de los linfocitos T específicos del virus de Epstein-Barr y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en seres humanos con infección aguda es también de este orden de magnitud. Aunque ha sido más difícil cuantificar la expansión de los linfocitos CD4$^+$ estimulada por el antígeno, parece ser mucho menor que la expansión clonal de los linfocitos CD8$^+$. Es lo que se podía esperar porque los LTC CD8$^+$ realizan sus funciones efectoras atacando directamente a las células infectadas, mientras que un único linfocito cooperador CD4$^+$ puede secretar citocinas que activan a muchas células efectoras como macrófagos, y por tanto puede ser necesario un mayor número de LTC para la inmunidad protectora.

Varias citocinas pueden actuar como factores de crecimiento para dirigir la expansión clonal de los linfocitos T CD8$^+$; entre ellas están IL-12, IL-15 y IL-7 (véase capítulo 12). No está totalmente clara la función de IL-2, el primer factor de crecimiento de los linfocitos T identificado, en la expansión clonal de los linfocitos T CD8$^+$.

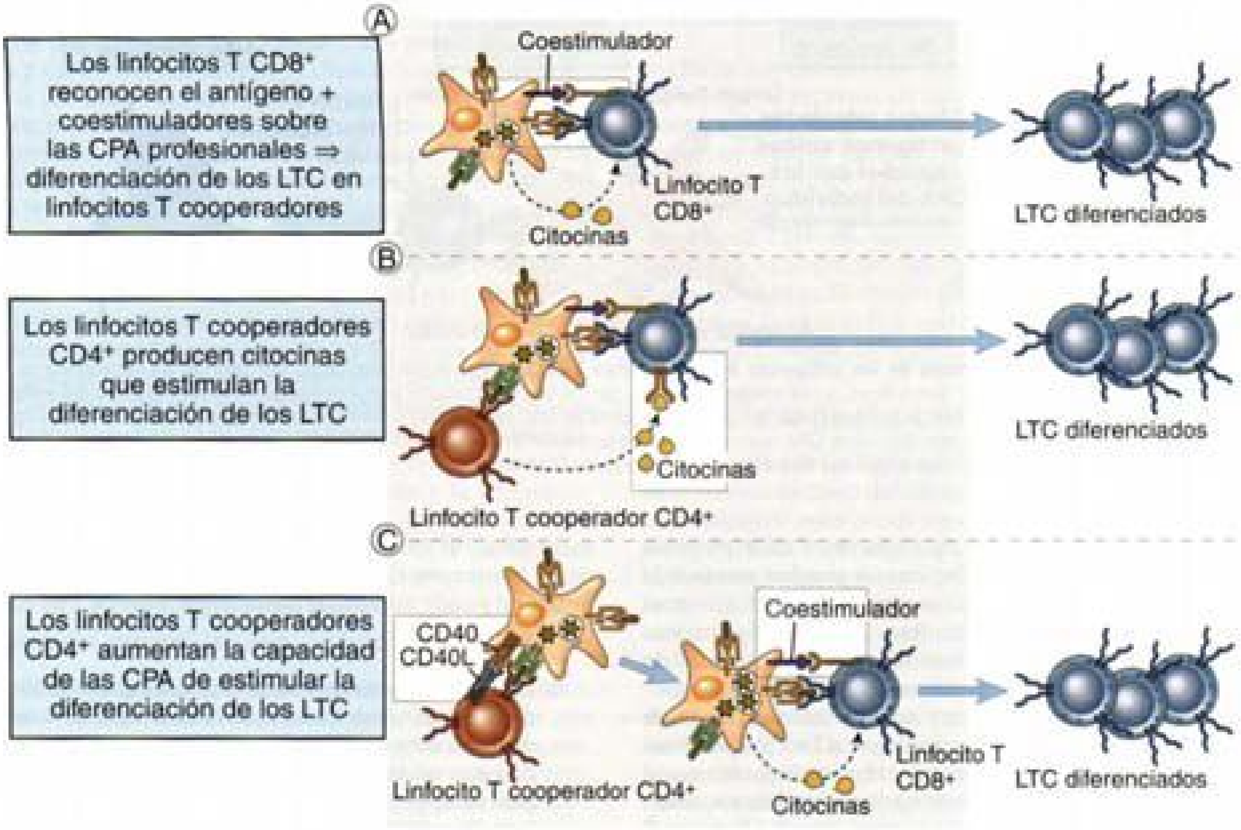

A
Los linfocitos T CD8+ reconocen el antígeno + coestimuladores sobre las CPA profesionales ⇒ diferenciación de los LTC en linfocitos T cooperadores
Coestimulador
Linfocito T CD8+
Citocinas
LTC diferenciados
B
Los linfocitos T cooperadores CD4+ producen citocinas que estimulan la diferenciación de los LTC
Citocinas
Linfocito T cooperador CD4+
LTC diferenciados
C
Los linfocitos T cooperadores CD4+ aumentan la capacidad de las CPA de estimular la diferenciación de los LTC
CD40
CD40L
Coestimulador
Linfocito T cooperador CD4+
Citocinas
Linfocito T CD8+
LTC diferenciados

FIGURA 9-4 **Función de la coestimulación y de los linfocitos T cooperadores en la diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$.** La diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$ vírgenes en linfocitos T citotóxicos (LTC) efectores precisa el reconocimiento del antígeno (señal 1) y estímulos adicionales, como coestimuladores o citocinas expresadas por células presentadoras de antígeno (CPA) profesionales **(A)**, o por citocinas producidas por linfocitos T cooperadores CD4$^+$ **(B)**. Los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ también pueden activar a las CPA y hacen que sean capaces de estimular el desarrollo de los LTC, por ejemplo, estimulando la expresión de los coestimuladores o las citocinas **(C)**.

Diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$ en LTC

La diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$ en LTC efectores supone la adquisición de la maquinaria para llevar a cabo la muerte de las células diana. La característica más específica de la diferenciación de los LTC es la aparición de orgánulos citoplásmicos unidos a la membrana que contienen proteínas, como perforina y granzimas, cuya función es matar a otras células (se describe más adelante). Además, los LTC diferenciados pueden secretar citocinas, principalmente IFN-γ, linfotoxina y TNF, que actúan activando los fagocitos e induciendo la inflamación. Los fenómenos moleculares de la diferenciación de los LTC suponen la transcripción de genes que codifican estas moléculas efectoras. Dos factores de transcripción que son necesarios para este programa de nueva expresión génica son T-bet (que se analizará en el capítulo 13 en relación con la diferenciación de los linfocitos T$_H$1) y eomesodermina, que está relacionada estructuralmente con T-bet.

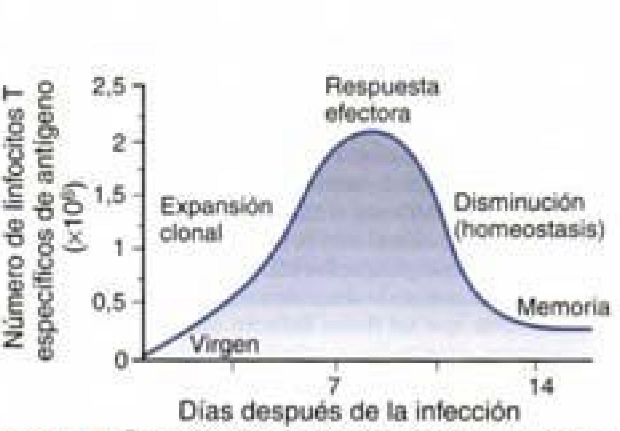


FIGURA 9-5 **Expansión clonal de los linfocitos T.** Los linfocitos T se expanden en respuesta a la infección, de modo que parte de la progenie se diferencia en linfocitos efectores, la mayoría muere y los linfocitos de memoria persisten. La cinética y los números de linfocitos son típicos de la respuesta de los linfocitos T CD8$^+$ en el bazo de un ratón infectado por un virus, como el virus de la coriomeningitis linfocítica; otros microorganismos intracelulares provocan respuestas similares cualitativamente.

La diferenciación de los linfocitos CD8 vírgenes en LTC funcionales precisa el reconocimiento del antígeno, citocinas (sobre todo IL-12) y la participación de linfocitos cooperadores CD4$^+$ en algunas situaciones. Los antígenos inician la respuesta y las citocinas estimulan la proliferación y la diferenciación en LTC. Los linfocitos T cooperadores pueden ser más importantes para la generación de linfocitos T CD8$^+$ de memoria que para una respuesta primaria mediada por LTC, como ya se ha mencionado.

FUNCIÓN DE LOS COESTIMULADORES EN LA ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

La proliferación y la diferenciación de los linfocitos T vírgenes precisan señales proporcionadas por moléculas que están

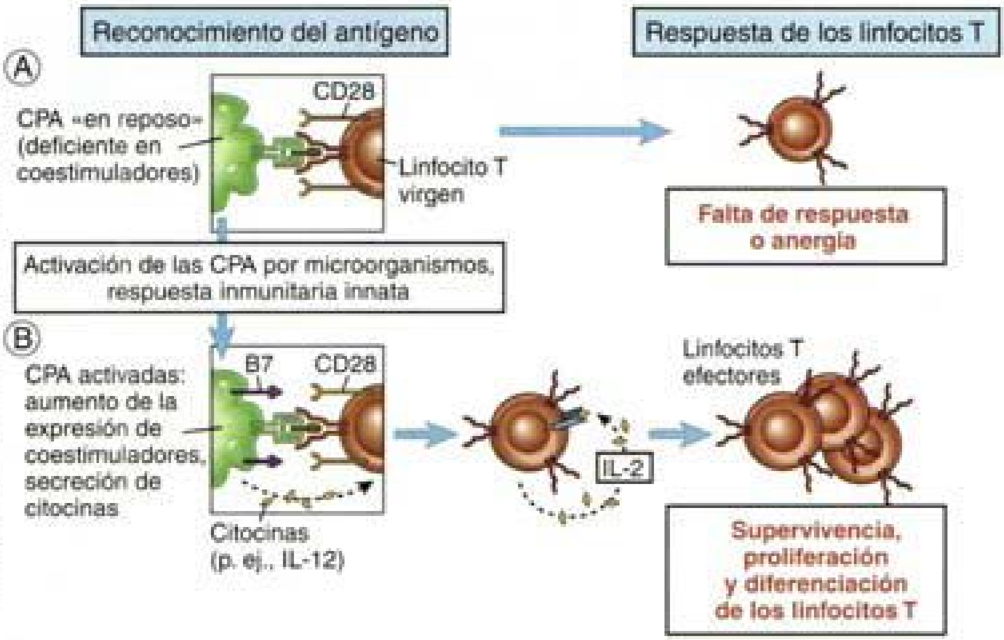

Reconocimiento del antígeno
Respuesta de los linfocitos T
A
CPA «en reposo» (deficiente en coestimuladores)
CD28
Linfocito T virgen
Falta de respuesta o anergia
Activación de las CPA por microorganismos, respuesta inmunitaria innata
B
CPA activadas: aumento de la expresión de coestimuladores, secreción de citocinas
B7
CD28
Citocinas (p. ej., IL-12)
IL-2
Linfocitos T efectores
Supervivencia, proliferación y diferenciación de los linfocitos T

FIGURA 9-6 Funciones de los coestimuladores en la activación de los linfocitos T. La célula presentadora de antígeno (CPA) en reposo expresa pocos coestimuladores, o ninguno, y no puede activar a los linfocitos T vírgenes **(A)**. (A veces el reconocimiento del antígeno sin coestimulación puede hacer que los linfocitos T se hagan anérgicos; este fenómeno se analizará en el capítulo 11). Los microorganismos y las citocinas que se producen durante las respuestas inmunitarias innatas activan a las CPA para que expresen coestimuladores, como las moléculas B7 **(B)**. Entonces las CPA se hacen capaces de activar a los linfocitos T vírgenes. Las CPA activadas también producen citocinas como IL-12, que estimulan la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en linfocitos efectores.

sobre las CPA, denominadas coestimuladores, además de las señales inducidas por el antígeno (figura 9-6). La segunda señal para la activación de los linfocitos T se denomina coestimulación porque actúa junto al antígeno para estimular a los linfocitos T. En ausencia de coestimulación, los linfocitos T que entran en contacto con antígenos no responden y mueren mediante apoptosis o entran en un estado de ausencia de reactividad denominado anergia (véase capítulo 11).

La vía coestimuladora mejor caracterizada en la activación de los linfocitos T implica a la molécula de superficie de los linfocitos T CD28, que se une a las moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) que se expresan sobre las CPA activadas (cuadro 9-1). CD28 proporciona señales que potencian muchas respuestas de los linfocitos T al antígeno, como la supervivencia celular, la producción de citocinas como IL-2 y la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en linfocitos efectores y de memoria. La estructura de CD28 se describió brevemente en el capítulo 7. B7-1 y B7-2 son glucoproteínas monocatenarias integrales de membrana estructuralmente similares, cada una con dos dominios extracelulares del tipo inmunoglobulina (Ig), aunque en la superficie celular B7-1 aparece como un dímero y B7-2 como un monómero. Las moléculas B7 se expresan principalmente en las CPA, como células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Están ausentes o se expresan a concentraciones bajas en las CPA en reposo y son inducidas por diversos estímulos (se analiza más adelante).

La función esencial de los coestimuladores B7 en la activación de los linfocitos T se ha descrito en varios experimentos.

- *In vitro*, poblaciones purificadas de linfocitos T CD4$^+$ responden al antígeno mediante la secreción de citocinas y la proliferación cuando el antígeno es presentado por CPA que expresan B7 pero no cuando el antígeno es presentado por CPA que carecen de expresión de B7. Un anticuerpo activador que se une a CD28 puede proporcionar una señal coestimuladora artificial e inducir las respuestas de los linfocitos T incluso si las CPA carecen de moléculas B7.
- Si se cultiva una población pura de linfocitos T CD4$^+$ con sustancias que entrecruzan los RLT, como anticuerpos anti-CD3, los linfocitos T producen muy pocas citocinas y no proliferan. Una vez más, si se proporciona una señal coestimuladora adicional con anticuerpos que se unen a CD28, los linfocitos T son capaces de responder. La señal coestimuladora que proporciona un antígeno anti-CD28 en ausencia de la señal del RLT no induce en sí misma respuestas de los linfocitos T.
- Los ratones con inactivación génica que carecen de B7-1 y B7-2 son deficientes en las respuestas dependientes de los linfocitos T a la inmunización con antígenos proteínicos.

La expresión de coestimuladores está regulada y garantiza que las respuestas de los linfocitos T sean iniciadas en el momento y el lugar correctos. La expresión de los coestimuladores B7 aumenta por productos microbianos que se unen a receptores de tipo *toll* y por citocinas como el interferón (IFN)-γ que se produce durante las reacciones inmunitarias frente a los microorganismos. La inducción de coestimuladores por los microorganismos y por las citocinas de la inmunidad innata favorece las respuestas de los linfocitos T frente a los antígenos microbianos (véase capítulo 13). Además, los linfocitos T activados expresan CD40L en su superficie, que se une al CD40 que se expresa en las CPA y proporciona señales que potencian la expresión de los coestimuladores B7 sobre las CPA. De todas las posibles CPA, las células dendríticas maduras expresan las mayores concentraciones de coestimuladores y, en consecuencia, son los estimuladores más potentes de los linfocitos T vírgenes (que son completamente dependientes de la coestimulación para su activación). En el capítulo 6 se ha mencionado la función esencial de los adyuvantes en la inducción de las respuestas primarias mediadas por los linfocitos T frente a los antígenos proteínicos, como las vacunas. Muchos adyuvantes son productos de microorganismos, o simulan a microorganismos, y una de sus principales funciones en la activación de los linfocitos T es estimular la expresión de coestimuladores sobre las CPA. La ausencia de coestimuladores sobre las CPA no activadas, o «en reposo», en los tejidos normales contribuye al mantenimiento de la tolerancia a los autoantígenos. Como estas CPA tisulares son capaces de presentar autoantígenos a los linfocitos T, la ausen-

Cuadro 9-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: LAS FAMILIAS B7-CD28 DE COESTIMULADORES Y RECEPTORES INHIBIDORES

Los coestimuladores de los linfocitos T mejor definidos son la familia B7 de moléculas de las CPA que se unen a los miembros de la familia CD28 de receptores de los linfocitos T. Las primeras proteínas que se descubrieron de estas familias fueron CD28 y B7-1. La existencia y las funciones de B7-1 y CD28 se supusieron a partir de experimentos con anticuerpos monoclonales específicos para estas moléculas. La clonación de los genes que codifican B7-1 y CD28 abrió el camino para diversos experimentos en ratones que han clarificado la función de estas moléculas y han llevado a la identificación de otras proteínas homólogas que participan en la coestimulación de los linfocitos T. Por ejemplo, la actividad coestimuladora residual de las CPA procedentes de ratones con inactivación génica de B7-1 indicó la existencia de otras moléculas coestimuladoras, y estrategias de clonación por homología llevaron a la identificación de la molécula B7-2. B7-1 y B7-2 se unen a CD28 y en conjunto constituyen la mayor parte de la actividad coestimuladora proporcionada por las CPA para la activación de los linfocitos T vírgenes. Esto es evidente a partir del fenotipo de los ratones con inactivación génica doble de B7-1/B7-2, que tienen defectos profundos de las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los antígenos proteínicos.

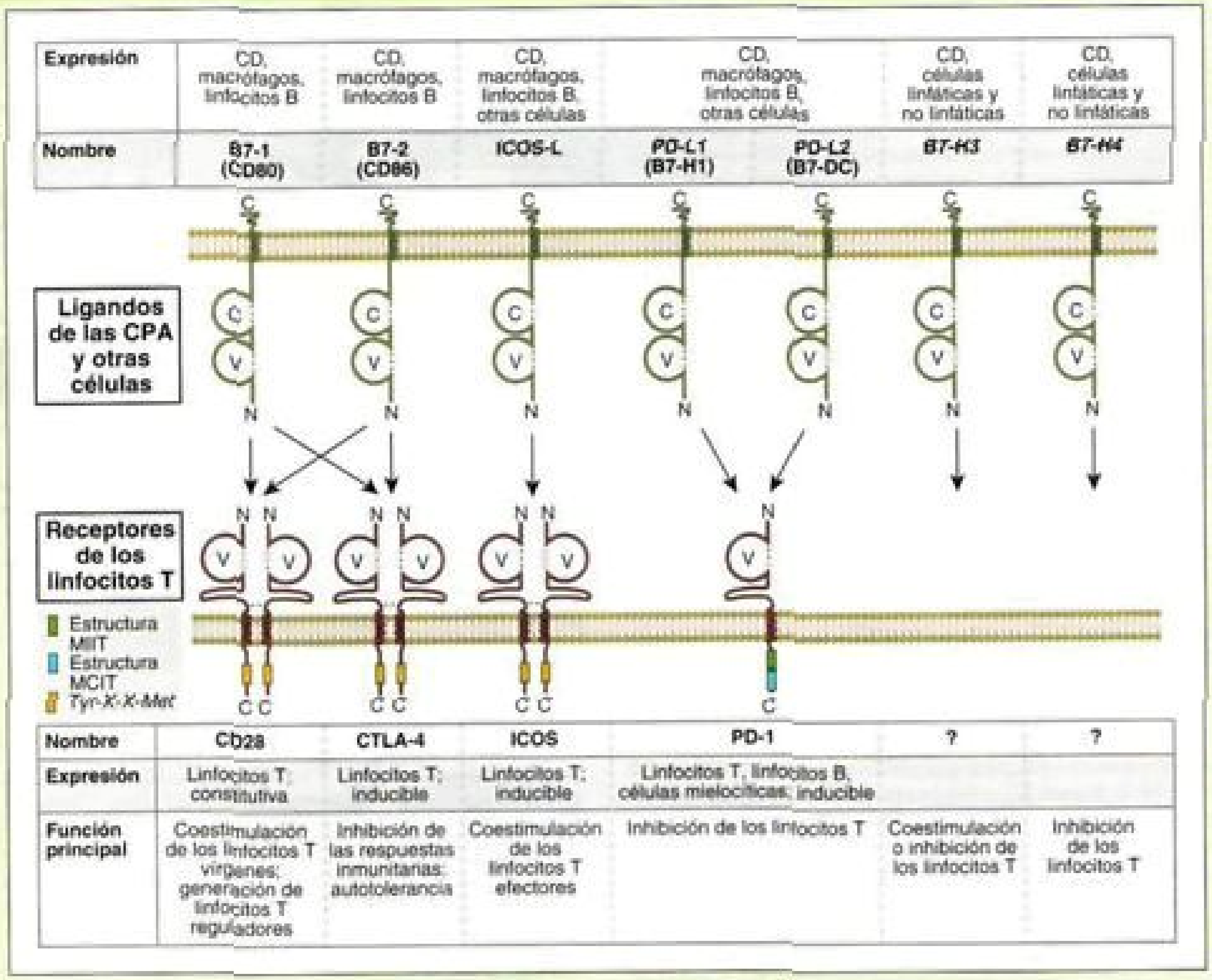
Aunque las vías coestimuladoras se descubrieron como mediadores de la activación de los linfocitos T, ahora está claro que moléculas homólogas participan en la inhibición de las respuestas de los linfocitos T. El primer ejemplo, y el mejor definido, de un receptor inhibidor en los linfocitos T es CTLA-4, un miembro de la familia CD28, que se descubrió y caracterizó mediante la utilización de anticuerpos monoclonales. El nombre CTLA-4 se basa en el hecho de que esta molécula fue el cuarto receptor que se identificó en una búsqueda de moléculas que se expresan en los LTC, pero su expresión y función no están restringidas a los LTC. CTLA-4 tiene una estructura homóloga a CD28 y es un receptor tanto para B7-1 como para B7-2. Al contrario que CD28, CTLA-4 actúa como inhibidor de la activación de los linfocitos T. Los ratones con inactivación génica de CTLA-4 muestran activación y proliferación excesivas de los linfocitos T y autoinmunidad sistémica.

Recientemente se han identificado mediante estrategias de clonación por homología otras diversas proteínas relacionas estructuralmente con B7-1 y B7-2 o con CD28 y CTLA-4, y ahora se están estudiando sus funciones. Se puede considerar que estas proteínas son miembros de las familias B7 y CD28, respectivamente. Otros dos miembros de familias CD28 se denominan ICOS (coestimulador inducible) y PD-1 (muerte programada-1, porque se pensaba que esta molécula regulaba la muerte programada de los linfocitos T). Los datos disponibles indican que CD28 es importante para la activación de los linfocitos T vírgenes, e ICOS tiene una función mayor en las respuestas efectoras, particularmente la producción de IL-10 e IL-4. CTLA-4 y PD-1 son receptores inhibidores. Cómo se integran las diversas señales procedentes de esta familia de receptores durante las respuestas inmunitarias es una pregunta importante en este campo.

Los miembros de la familia B7 incluyen B7-1, B7-2, ligando de ICOS, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H3 y B7-H4 (véase figura). Todas estas proteínas son proteínas transmembrananas formadas por dos dominios extracelulares similares a Ig, con un dominio N-terminal similar a V y un dominio de membrana proximal similar a C. B7-H3 se puede expresar de formas alternativas, con un par de dominios V y C como los otros miembros de la familia B7 o con dos pares de dominios V y C en tándem. La principal función de estas moléculas es unirse a los receptores de la familia CD28 de los linfocitos T, estimulando de esta forma las vías de transducción de señales en los linfocitos T. No hay datos convincentes de que las colas citoplásmicas de los miembros de la familia B7 transduzcan señales activadoras en las células sobre las que se expresan. B7-1 y B7-2 se expresan principalmente en las CPA, incluyendo las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B. Aunque hay cierta expresión constitutiva en las células dendríticas, la expresión de ambas moléculas se induce intensamente por diversas señales, como endotoxina, citocinas inflamatorias (p. ej., IL-12, IFN-γ), y las interacciones CD40-ligando de CD40. Los patrones temporales de expresión de B7-1 y B7-2 son diferentes; B7-2 se expresa constitutivamente a concentraciones bajas y se induce poco después de la activación de las CPA, mientras que B7-1 no se expresa de forma constitutiva y es inducido entre horas y días después. Los otros miembros de la familia B7, ligando de ICOS, PD-L1 y PD-L2, también se expresan en las CPA, pero además hay una expresión significativa en diversas células no inmunitarias, como las células endoteliales. La expresión de estas moléculas en células no linfáticas indica que participan en la regulación de la activación de los linfocitos T en los tejidos periféricos y tal vez en el mantenimiento de la autotolerancia.

La familia CD28 de receptores se expresa por completo en los linfocitos T, aunque PD-1 también se expresa en los linfocitos B y en las células mielocíticas. Estos receptores son proteínas transmembrananarias, y todos ellos incluyen un único dominio similar a la región V de las Ig y una cola citoplasma con tirosinas. CD28, CTLA-4 e ICOS aparecen como homodímeros unidos por puentes disulfuro; PD-1 se expresa como monómero. Tanto CD28 como CTLA-4 se unen tanto a B7-1 como a B7-2, con diferentes afinidades, y comparten una secuencia, MYPPPY, en el dominio V, que es esencial para la unión a B7. ICOS tiene un motivo FDPPPF en la posición correspondiente, que media la unión al ligando de ICOS pero no a B7-1 ni a B7-2. PD-1 no tiene ninguno de estos motivos y se une a PD-L1 y PD-L2, pero no a B7-1, B7-2 ni al ligando de ICOS. Las colas citoplásmicas de las moléculas de la familia CD28 contienen estructuras que median la interacción con moléculas transmisoras de señales, aunque se conocen de forma incompleta las vías de transducción de señales en las que participan. Las tirosinas de las colas de CD28 se fosforilan al unirse a B7-1 o B7-2, y actúan como puntos de anclaje para la cinasa PI-3 y para Grb-2. La activación de la cinasa PI-3 está asociada a la activación de la serina/treonina cinasa Akt. La cinasa PI-3 también se puede activar por reclutamiento en la cola citoplásmica de CTLA-4, y tal vez también de ICOS. De forma compatible con sus funciones de reducción de la activación celular, tanto CTLA-4 como PD-1 tienen variaciones de las estructuras ITIM de sus colas citoplásmicas (véase cuadro 9-3) y reclutan a la tirosina fosfatasa SHP-2. CD28 se expresa de forma constitutiva en los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. ICOS se expresa en los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ sólo después de la unión del RLT al antígeno, y su inducción es potenciada por señales de CD28.

Análisis cristalográficos de rayos X de las interacciones de B7-1 y B7-2 con CTLA-4 indican que estas moléculas forman una estructura en enrejado repetitiva en las sinapsis inmunitarias. B7-1 o B7-2 pueden dimerizarse en la membrana de las CPA, y cada subunidad monomérica podría unirse a una cadena de un dímero de CTLA-4 diferente. Esta organización podría aumentar la concentración local de los ligandos y receptores y


Ligandos de las CPA y otras células
C
V
N
Receptores de los linfocitos T
V
N
C
Estructura MIIT
Estructura MCIT
Tyr-X-X-Met

Expresión	CD, macrófagos, linfocitos B	CD, macrófagos, linfocitos B	CD, macrófagos, linfocitos B, otras células	CD, macrófagos, linfocitos B, otras células		CD, células linfáticas y no linfáticas	CD, células linfáticas y no linfáticas
Nombre	**B7-1 (CD80)**	**B7-2 (CD86)**	**ICOS-L**	***PD-L1* (B7-H1)**	***PD-L2* (B7-DC)**	***B7-H3***	***B7-H4***

Nombre	**CD28**	**CTLA-4**	**ICOS**	**PD-1**	**?**	**?**
Expresión	Linfocitos T: constitutiva	Linfocitos T: inducible	Linfocitos T: inducible	Linfocitos T, linfocitos B, células mielocíticas: inducible		
Función principal	Coestimulación de los linfocitos T vírgenes; generación de linfocitos T reguladores	Inhibición de las respuestas inmunitarias; autotolerancia	Coestimulación de los linfocitos T efectores	Inhibición de los linfocitos T	Coestimulación o inhibición de los linfocitos T	Inhibición de los linfocitos T

podría potenciar la transmisión de señales. Se desconoce si esta organización también se aplica a otras interacciones ligando-receptor de la familia B7:CD28.

Las consecuencias funcionales de la transmisión de señales por los miembros de la familia CD28 difieren para cada molécula. Como se analiza el texto, CD28 es esencial para iniciar las respuestas de los linfocitos T CD4$^+$, mientras que ICOS puede ser más importante para la activación de los linfocitos T efectores. CTLA-4 y PD-1 son receptores inhibidores que pueden tener diferentes funciones en la finalización de las respuestas inmunitarias. Se ha propuesto que CTLA-4 inhibe las respuestas agudas en los órganos linfáticos, mientras que PD-1 inhibe las células y respuestas activadas de forma crónica en los tejidos periféricos no linfáticos. Todavía no se han definido las funciones fisiológicas de los otros miembros recién descritos de la familia B7.

cia de expresión de los coestimuladores garantiza que no se activen los linfocitos T potencialmente autorreactivos, que pueden volverse anérgicos (véase capítulo 11).

Los linfocitos T efectores y de memoria activados previamente dependen menos de la coestimulación por la vía de B7:CD28 que los linfocitos vírgenes. Esta propiedad de los linfocitos efectores y de memoria les permite responder a los antígenos presentados por diversas CPA que pueden residir en tejidos no linfáticos y pueden expresar concentraciones nulas o bajas de B7. Por ejemplo, la diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$ en LTC efectores precisa coestimulación, pero los LTC puede matar a otras células que no expresen coestimuladores (véase capítulo 13).

Una importante función esencial de la vía de B7:CD28 es la generación de los linfocitos T reguladores. Los linfocitos T reguladores son linfocitos T CD4$^+$CD25$^+$ que pueden suprimir la función de los linfocitos T efectores (véase capítulo 11). Una gran proporción de estos linfocitos se desarrolla en el timo, y se les conoce como linfocitos T reguladores naturales. El desarrollo de los linfocitos T reguladores naturales precisa tanto B7 como CD28, como demuestra la imposibilidad de producir estas células en ratones con inactivación génica que carecen de las proteínas CD28 o B7. No se han definido totalmente los mecanismos subyacentes a esta función de CD28.

Se conoce de forma incompleta el mecanismo bioquímico mediante el cual las interacciones CD28:B7 promueven la activación de los linfocitos T. Las señales mediadas por CD28 aumentan la producción de citocinas, especialmente el factor de crecimiento autocrino de los linfocitos T IL-2. Esto se puede deber a una combinación de aumento de la transcripción y estabilización del ARN mensajero de la IL-2. Además, las señales de CD28 favorecen la supervivencia de los linfocitos T, en parte aumentando la expresión de la proteína antiapoptósica Bcl-x (véase cuadro 11-2 y capítulo 11). Se describirán más adelante en este capítulo, las respuestas de transmisión de señales a los coestimuladores después de analizar la bioquímica de la activación de los linfocitos T.

La vía de coestimulación CD28:B7 es el prototipo de una familia mucho mayor de receptores y ligandos que actúan para estimular e inhibir a los linfocitos T (véase cuadro 9-1). Una proteína denominada ICOS (coestimulador inducible) es homóloga a CD28 y se denomina así porque es inducida en los linfocitos T después de su activación. El ligando de ICOS es homólogo a B7-1 y B7-2. ICOS parece particularmente importante para estimular la producción de algunas citocinas, sobre todo IL-10, y para la activación de linfocitos T efectores diferenciados previamente. Una proteína denominada CTLA-4 (CD152) también es homóloga a CD28, se une a B7-1 y B7-2 y se expresa en los linfocitos T activados. Al contrario que CD28, CTLA-4 actúa finalizando las respuestas de los linfocitos T y participa en la autotolerancia (capítulo 11). Se analizará brevemente CTLA-4 y otro receptor inhibidor, PD-1, más adelante en este capítulo.

La interacción del CD40L de los linfocitos T con el CD40 de las CPA potencia la activación de los linfocitos T. El mecanismo probable de este efecto es que la participación del CD40 de las CPA activa a estas CPA para que sean más potentes, tal vez mejorando su expresión de las moléculas B7 y la secreción de citocinas como IL-12, que favorecen la diferenciación de los linfocitos T. Este fenómeno a veces se denomina «licencia» porque los linfocitos T activados licencian a otras CPA para que participen en una respuesta inmunitaria (figura 9-7). Así, la vía de CD40 amplifica indirectamente las respuestas de los linfocitos T y en sí misma no actúa como vía coestimuladora.

Se están obteniendo muchos productos terapéuticos en función de los conocimientos de las vías coestimuladoras. CTLA-4Ig, una proteína de fusión formada por el dominio extracelular de CTLA-4 y la porción Fc de la IgG humana, se une a B7-1 y B7-2 y bloquea la interacción B7:CD28 cuando se administra a los pacientes. Es un tratamiento autorizado para la artritis reumatoide, y se está analizando en estudios clínicos su eficacia en el tratamiento de la psoriasis, la enfermedad de Crohn y el rechazo del trasplante. Actualmente también se están evaluando inhibidores de la vía de CD40L:CD40 en estudios clínicos para su uso en el rechazo del trasplante y en enfermedades inflamatorias crónicas de posible origen autoinmunitario. Los anticuerpos que bloquean el receptor inhibidor CTLA-4 atenúan las señales inhibidoras y así potencian las respuestas inmunitarias. Estos fármacos están en estudios clínicos para la inmunoterapia antitumoral.

Se ha mostrado que otras muchas moléculas de superficie de los linfocitos T, como CD2 y las integrinas, proporcionan señales coestimuladoras *in vitro*, aunque está menos clara su función fisiológica en ratones y seres humanos. Se han analizado las funciones de las proteínas de la familia CD2 en el capítulo 7, y las de las integrinas en el capítulo 2.

Después de haber descrito los principales pasos de las respuestas funcionales de los linfocitos T, se va a pasar a considerar la bioquímica de la activación de los linfocitos T.

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES POR EL COMPLEJO RLT

Las vías de transmisión de señales de los linfocitos T activan de forma coordinada la transcripción de genes que están silentes en los linfocitos vírgenes y cuyos productos median las respuestas y las funciones de los linfocitos T activados. El reconocimiento del antígeno por el RLT inicia una secuencia de señales bioquímicas en los linfocitos T que producen la activación transcripcional de genes particulares y la entrada de las células en el ciclo celular. Los genes que se expresan en los linfocitos T después el reconocimiento del antígeno codifican muchas de las proteínas que median las respuestas biológicas de estos linfocitos (figura 9-8). Las cadenas de transmisión de señales activadas por el RLT se han definido principalmente mediante análisis *in vitro* de diversas poblaciones de linfocitos T que se pueden activar por la ocupación de sus receptores del antígeno. A partir de esos estudios actualmente se han establecido varias características generales importantes de la transducción de señales de los linfocitos T.

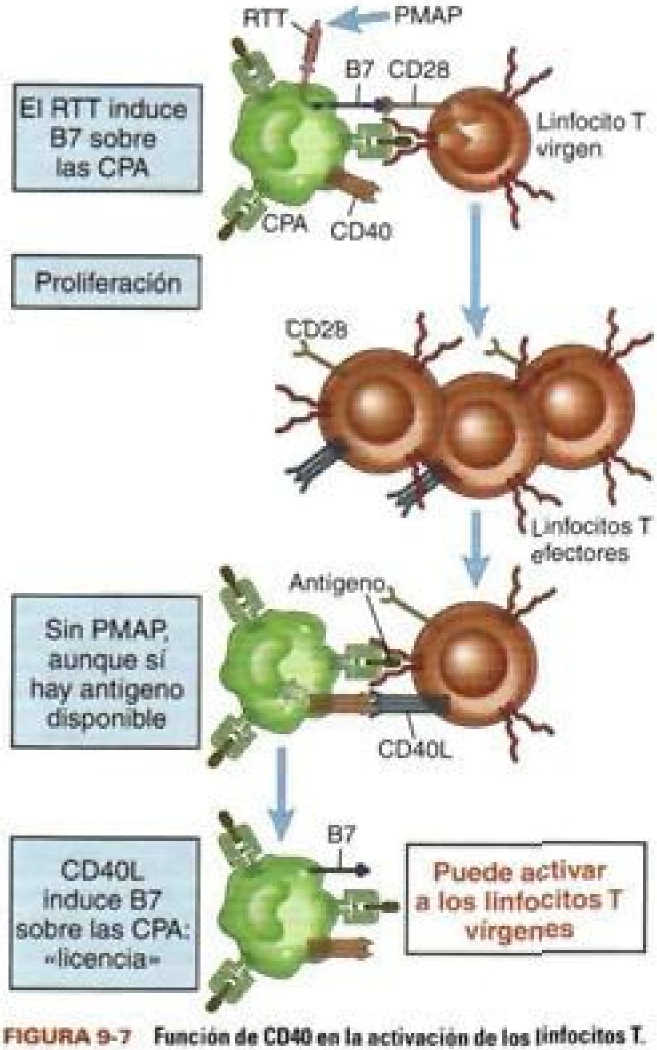

RTT
PMAP
B7
CD28
El RTT induce B7 sobre las CPA
Linfocito T virgen
CPA
CD40
Proliferación
CD28
Linfocitos T efectores
Antígeno
Sin PMAP, aunque sí hay antígeno disponible
CD40L
B7
CD40L induce B7 sobre las CPA: «licencia»
Puede activar a los linfocitos T vírgenes

FIGURA 9-7 Función de CD40 en la activación de los linfocitos T. Los linfocitos T vírgenes son activados por complejos péptido-CPH sobre las células presentadoras de antígeno (CPA) activadas previamente por la unión de patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) por receptores de tipo *toll* (RTT). El reconocimiento del antígeno por los linfocitos T junto a la activación de CD28 induce la expresión del ligando de CD40 (CD40L) sobre los linfocitos T activados. CD40L se une a CD40 sobre las CPA y puede estimular la expresión de las moléculas B7 y la secreción de citocinas que activan a los linfocitos T. Así, el CD40L de los linfocitos T hace que las CPA sean «mejores» CPA, y las vías de B7 y CD40 se estimulan entre sí.

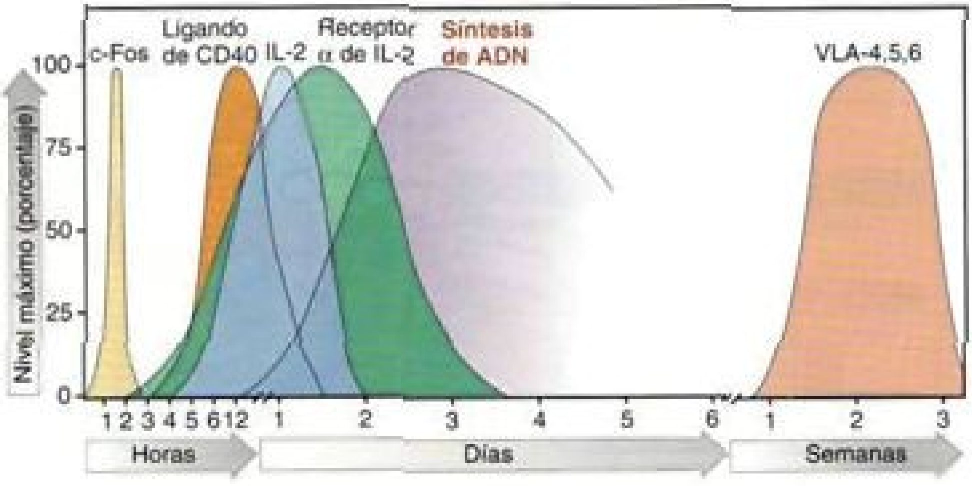


FIGURA 9-8 Cinética de la expresión génica en linfocitos T estimulados por el antígeno. Los linfocitos T activados por antígenos y coestimuladores expresan nuevos genes. Se muestra la evolución temporal aproximada de la expresión de algunos genes seleccionados; la cinética real puede variar en diferentes poblaciones de linfocitos T expuestos a estímulos diferentes.

- ***La activación de los linfocitos T supone la integración de señales procedentes de múltiples receptores.*** El RLT proporciona especificidad, y los receptores coestimuladores y los receptores de citocinas tienen funciones fundamentales en la expansión clonal y la diferenciación.
- ***La respuesta bioquímica temprana al reconocimiento del antígeno incluye el agrupamiento de los correceptores con el receptor del antígeno y la fosforilación de las tirosinas de la estructura de activación del inmunorreceptor basado en la tirosina*** (ITAM) (figura 9-9). El RLT no tiene actividad enzimática intrínseca, pero está asociado al complejo CD3 y las proteínas ζ que se unen a enzimas y contienen estructuras ITAM, como se analiza más adelante. La fosforilación de las tirosinas de ITAM inicia la transducción de señales y la activación de las tirosina cinasas distalmente, que a su vez fosforilan tirosinas en otras proteínas adaptadoras. Los fenómenos posteriores de la transducción de señales son generados por el reclutamiento específico de enzimas fundamentales que inician cada una de ellas diferentes vías de transmisión de señales distales.
- ***Las señales procedentes del receptor del antígeno activan de forma coordinada diversas vías bioquímicas importantes, de las cuales algunas de las principales son la vía de Ras-cinasa MAP, la vía de la proteína cinasa C (PKC) y la vía de calcio-calcineurina*** (véase figura 9-9). La activación de estas enzimas se produce a los pocos minutos del reconocimiento del antígeno. Las enzimas activadas por cada una de estas vías inducen factores de transcripción que estimulan la expresión de diversos genes en los linfocitos T, un proceso que tarda varias horas.

En los apartados siguientes se describen los principales pasos de la transmisión de señales por el complejo RLT, comenzando con las respuestas más tempranas en la membrana plasmática y finalizando con la activación transcripcional de muchos genes específicos de los linfocitos T.

Fenómenos de membrana tempranos: activación de tirosina-cinasas, reclutamiento de proteínas adaptadoras y formación de la sinapsis inmunitaria

El reconocimiento del antígeno por el RLT induce la transmisión de señales de los linfocitos T inicialmente mediante la activación de las cinasas de la familia Src, y esto se sigue de la activación de las vías de transmisión de señales distales después del reclutamiento y la fosforilación de adaptadores específicos. *Finalmente se forma una interfase relativamente* estable entre el linfocito T y la CPA, y esta interfase se conoce como sinapsis inmunitaria.

Activación de las tirosina cinasas

Los fenómenos bioquímicos más tempranos dentro del linfocito T que siguen al agrupamiento del complejo RLT y del correceptor son la activación de las tirosina-cinasas asociadas a los dominios citoplásmicos de CD3 y a las proteínas correceptoras agrupadas y la fosforilación de las tirosinas de las cadenas CD3 y ζ (figura 9-10). Las tirosina-cinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de tirosinas de varios sustratos proteínicos (cuadro 9-2). En los linfocitos T, varios componentes del complejo RLT, así como productos intermediarios corriente abajo, son sustratos de las tirosina-cinasas. Las porciones citoplásmicas de las cadenas CD3 y de las cadenas ζ contienen un total de 10 secuencias peptídicas conservadas que contienen tirosina denominadas ITAM (véase capítulo 7). Cuando los RLT se unen a los complejos péptido-CPH, CD4 o CD8 se une al mismo tiempo a regiones no polimórficas de la molécula del CPH de la clase II o de la clase I de las CPA (véase figura 9-10). Lck, una tirosina cinasa de la familia Src que está asociada a las colas citoplásmicas de CD4 y CD8, se aproxima de esta forma a las estructuras ITAM de las cadenas CD3 y ζ. El agrupamiento del complejo RLT y del correceptor da lugar a la activación de Lck, por mecanismos que no están claros. La enzima Lck activada fosforila después a las tirosinas de las estructuras ITAM de las cadenas CD3 y ζ. Así, a los pocos segundos del agrupamiento del RLT se fosforilan muchas tirosinas delas estructuras ITAM de las cadenas CD3 y ζ. Otra tirosina cinasa citoplásmica que se encuentra asociada al complejo RLT es Fyn asociada a CD3, que puede tener una función similar a Lck. *Se piensa que Fyn puede activarse por una alteración* conformacional de las moléculas del RLT y de CD3 después de la unión del RLT a los complejos CPH-péptido. Los ratones que carecen de Lck muestran algunos defectos del desarrollo de los linfocitos T, y los ratones con doble inactivación génica que carecen tanto de Lck como de Fyn muestran defectos incluso más graves.

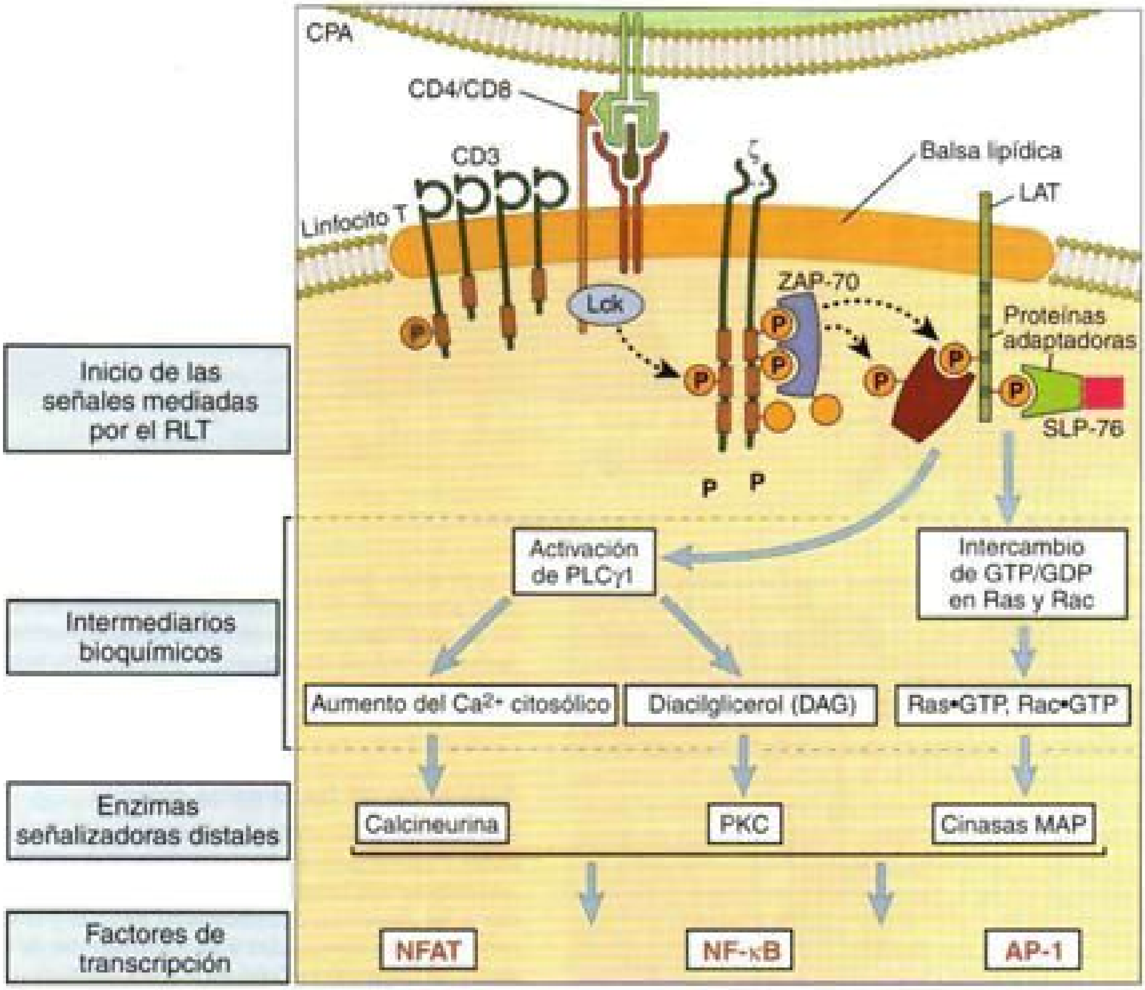

CPA
CD4/CD8
CD3
ζ
Balsa lipídica
LAT
Linfocito T
ZAP-70
Lck
Proteínas adaptadoras
P
SLP-76
Inicio de las señales mediadas por el RLT
Activación de PLCγ1
Intercambio de GTP/GDP en Ras y Rac
Intermediarios bioquímicos
Aumento del Ca2+ citosólico
Diacilglicerol (DAG)
Ras•GTP, Rac•GTP
Enzimas señalizadoras distales
Calcineurina
PKC
Cinasas MAP
Factores de transcripción
NFAT
NF-κB
AP-1

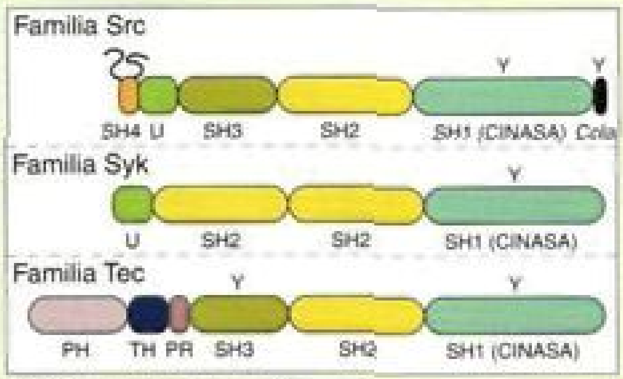
FIGURA 9-9 **Fenómenos de transmisión de señales intracelular durante la activación de los linfocitos T.** La unión del RLT y los correceptores a los complejos péptido-CPH sobre las células presentadoras de antígeno (CPA) inicia fenómenos de transmisión de señales proximales, que dan lugar a la fosforilación de la cadena ζ, la unión y la activación de ZAP-70, la fosforilación de las proteínas adaptadoras y la activación de diversas enzimas celulares. Estas enzimas pueden activar después factores de transcripción que estimulan la expresión de diversos genes que participan en las respuestas de los linfocitos T.

Los dominios ITAM con las tirosinas fosforiladas en la cadena ζ se convierten en «puntos de anclaje» para la tirosina cinasa denominada ZAP-70 (proteína asociada a ζ de 70 kD). ZAP-70 es un miembro de una familia de tirosina cinasas diferente a la familia Src. (Otro miembro de esta familia es Syc, que tiene una función importante en la transducción de señales en los linfocitos B y en algunas poblaciones de linfocitos T, como los linfocitos T γδ del intestino.) ZAP-70 contiene dos dominios conservados denominados dominios homólogos a Src 2 (SH2), que se pueden unir a fosfotirosinas (véase cuadro 9-2). Cada una de las estructuras ITAM tiene dos residuos de tirosina, y se deben fosforilar ambas para formar un punto de anclaje para una molécula de ZAP-70. La enzima ZAP-70 unida se convierte en sustrato para la enzima Lck adyacente, que fosforila tirosinas específicas de ZAP-70. En consecuencia, ZAP-70 adquiere su propia actividad de tirosina cinasa y después es capaz de fosforilar a otras diversas moléculas transmisoras de señales citoplásmicas. Puede ser necesario un umbral crítico de actividad de ZAP-70 antes de que continúen los fenómenos de transmisión de señales distales, y este umbral se consigue por el reclutamiento de múltiples moléculas de ZAP-70 hasta las estructuras ITAM fosforiladas de las cadenas ζ y de las colas de CD3.

Otra vía de las cinasas en los linfocitos T supone la activación de la cinasa PI-3 (fosfatidilinositol-3), que fosforila un lípido de inositol específico asociado a la membrana. Esta enzima es reclutada hasta el complejo RLT y las proteínas adaptadoras asociadas y genera trifosfato de fosfatidilinositol (PIP_3) a partir del difosfato de fosfatidilinositol (PIP_2). PIP_3 proporciona un punto de unión en el interior de la membrana plasmática para intermediarios de transmisión de señales que contienen dominios homólogos a pleckstrima, incluyendo la fosfolipasa Cγ y cinasas como Itk (y Btk en los linfocitos B). Otra cinasa importante dependiente de PIP_3 es PDKI, que es necesaria para la activación de una importante cinasa corriente abajo denominada Akt. Akt es un regulador crucial de la supervivencia celular. La cinasa PI-3 es activada con mayor eficiencia distal al receptor coestimulador CD28, como se analizará más adelante en este capítulo.

La actividad de las cinasas de las vías de transmisión de señales de los linfocitos T puede estar regulada por tirosina-

Cuadro 9-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: TIROSINA CINASAS Y TIROSINA FOSFATASAS



SH1: Dominio 1 homólogo a Src
SH2: Dominio 2 homólogo a Src
SH3: Dominio 3 homólogo a Src
SH4: Dominio 4 homólogo a Src (motivo de unión a lípido)
U: Región única
PH: Dominio homólogo a plecstrina
TH: Dominio homólogo a Tec
PR: Región rica en prolina
Y: Tirosina reguladora
T: Cola

Las interacciones proteína-proteína y las actividades de las enzimas celulares son con frecuencia reguladas por la fosforilación de tirosinas. La fosforilación inducible de las tirosinas es mucho menos frecuente que la fosforilación de serinas o treoninas y habitualmente se reserva a pasos reguladores críticos. Por tanto, no es sorprendente que las cinasas que catalizan la fosforilación de las tirosinas sean componentes esenciales de muchas cadenas de transmisión de señales intracelulares en los linfocitos y en otros tipos celulares. Estas tirosina-cinasas (PTK) median la transferencia del fosfato terminal del ATP al grupo hidroxilo de una tirosina en un sustrato proteínico. Una PTK particular fosforilará sólo a un conjunto limitado de sustratos, y esta especificidad está determinada por la secuencia de aminoácidos que flanquean a la tirosina, así como por las características estructurales terciarias del sustrato proteínico.

Algunas tirosina cinasas son componentes intrínsecos de las colas citoplásmicas de los receptores de la superficie celular, como los receptores para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Los ejemplos de tirosina cinasas de receptores que participan en la hematopoyesis incluyen c-kit, un receptor para el factor de las células progenitoras y el receptor para el factor estimulante de las colonias de monocitos (M-CSF). Sin embargo, muchas PTK importantes en el sistema inmunitario son proteínas citoplásmicas que están asociadas no covalentemente a las colas citoplásmicas de los receptores de la superficie celular o a proteínas adaptadoras. A veces esta asociación es inducida sólo transitoriamente en las primeras fases de las cadenas de transmisión de señales. Tres familias de PTK citoplásmicas que son importantes en la transmisión de señales de los receptores del antígeno de los linfocitos B y T, así como en la transmisión de señales del receptor de la Fc, son las familias Src, Syk/ZAP-70 y Tec (véase figura). Las cinasas Jano son otro grupo de PTK no pertenecientes al receptor que participan en muchas cadenas de transmisión de señales inducidas por citocinas, y se analizan en el capítulo 12.

Las cinasas de la familia Src son homólogas al gen de transformación del virus del sarcoma de Rous, el primer virus tumoral animal que se identificó, y reciben su nombre de él. Los miembros de esta familia son Src, Yes, Fgr, Fyn, Lck, Lyn, Hck y Blk. Todos los miembros de la familia Src comparten unas características estructurales terciarias que están distribuidas en cuatro dominios diferentes y son críticas para su función y para la regulación de la actividad enzimática. El extremo amino terminal de la mayoría de las cinasas de la familia Src contiene un sitio de consenso para la adición de un grupo de ácido mirístico; este tipo de modificación lipídica actúa anclando proteínas citoplásmicas al lado interno de la membrana plasmática. Por lo demás, los dominios amino terminales de las PTK de la familia Src son muy variables entre diferentes miembros de la familia, y esta región determina la capacidad de cada uno de los miembros de interactuar específicamente con proteínas diferentes. Por ejemplo, la región amino terminal de la proteína Lck es el sitio de contacto para la interacción con las colas citoplásmicas de CD4 y CD8. Las PTK de la familia Src tienen dos dominios internos denominados **dominios homólogos a Src 2 (SH2)** y **Src 3 (SH3)**, cada uno de los cuales tiene una estructura tridimensional distinta que permite interacciones no covalentes específicas con otras proteínas. Los dominios SH2 tienen aproximadamente 100 aminoácidos de longitud y se unen a fosfotirosinas sobre otras proteínas o sobre sí mismos. Cada dominio SH2 tiene una especificidad de unión única, que está determinada por los tres aminoácidos que siguen a la fosfotirosina de la proteína sobre la que actúan. Los dominios SH2 también se encuentran en muchas moléculas transmisoras de señales fuera de la familia Src. Los dominios SH3 tienen aproximadamente 60 aminoácidos de longitud y también median la unión proteína-proteína. Los dominios SH3 se unen a prolinas y pueden actuar de forma cooperativa con los dominios SH2 de la misma proteína. La función crítica de los dominios SH3 en la función de las PTK queda ilustrada por las mutaciones del dominio SH3 de la tirosina cinasa de Bruton; estas mutaciones no alteran la estabilidad ni la actividad cinásica de la proteína, aunque dan lugar a una transmisión de señales defectuosa del receptor de los linfocitos B y agammaglobulinemia. El dominio SH1 carboxi terminal de las PTK de la familia Src es el dominio enzimático tirosina cinasa. Contiene sitios de unión para el sustrato y para el donante de fosfato ATP y un sitio de autofosforilación (una tirosina) cuya fosforilación es necesaria para la actividad cinásica. Una tirosina en el extremo C-terminal de las cinasas de la familia Src actúa como interruptor regulador para la PTK. Cuando está fosforilado la PTK es inactiva, y cuando el fosfato es eliminado por las tirosina fosfatasas se recupera la actividad enzimática. Las PTK que fosforilan a las PTK de la familia Src en este sitio inhibidor forman otra subfamilia de PTK, cuyo miembro mejor descrito es la c-SRc cinasa-1 (Csk-1).

La familia Syk/ZAP-70 de PTK incluye sólo dos miembros identificados hasta ahora. Syk se expresa de forma abundante en los linfocitos B, aunque también se encuentra en cantidades menores en otras células hematopoyéticas, como algunos linfocitos T. ZAP-70 se expresa sólo en linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales. Syk y ZAP-70 tienen funciones similares en las cadenas de transmisión de señales del RLB y del RLT, respectivamente. Hay dos dominios SH2 en las PTK Syk/ZAP-70, aunque no hay dominios SH3 y no hay tirosina inhibidora. Syk y ZAP-70 son inactivas hasta que se unen, a tra-

(Continúa)

Cuadro 9-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: TIROSINA CINASAS Y FOSFATASAS *(cont.)*

vés de sus dos dominios SH2, a fosfotirosinas emparejadas dentro de los ITAM de las proteínas del complejo antígeno-receptor (véase texto). Además, es probable que la activación de ZAP-70 precise la fosforilación de uno o más tirosinas mediada por una PTK de la familia Src (p. ej., Lck).

Las PTK de la familia Tec son un tercer grupo de cinasas no asociadas al receptor que son activadas por los receptores del antígeno de los linfocitos B y T, así como por otras muchas señales en otros tipos celulares. Esta familia incluye Btk, Tec, Itk, DSrc29, Etk y Rlk. Btk se expresa en todas las células hematopoyéticas, pero las mutaciones del gen de Btk afectan principalmente al desarrollo de los linfocitos B en los seres humanos, produciendo agammaglobulinemia ligada a X. Las principales cinasas Tec que expresan los linfocitos T son Itk, Rlk y Tec. Todos los miembros de la familia Tec contienen un dominio homólogo a Tec (TH), que incluye secuencias exclusivas de esta familia (dominio homólogo a Btk) y secuencias homólogas a los dominios de proteínas activadoras de la GTPasa. El dominio TH media interacciones con otras moléculas transmisoras de señales. Además, las cinasas Tec comparten similitudes estructurales con las cinasas de la familia Src, incluyendo los dominios SH3 y SH2 que median las interacciones con otras moléculas transmisoras de señales y un dominio catalítico SH1. Al contrario que las cinasas Src, las cinasas Tec no tienen sitios de miristoilación N-terminales. Por el contrario, la mayoría de las cinasas de la familia Tec contiene un dominio homólogo a pleckstrina (PH), que favorece la localización en la membrana mediante su unión al PIP_3 generado por la PI-3 cinasa. Las cinasas Tec tampoco contienen una tirosina reguladora en el extremo C-terminal. La activación de una cinasa Tec precisa su localización en la membrana, su fosforilación por una cinasa Src y la autofosforilación del dominio SH3. Los dominios SH2 de Btk e Itk se unen a las proteínas adaptadoras fosforiladas BLNK/SLP-65 y SLP-76, en los linfocitos B y T, respectivamente, poco después del reconocimiento del antígeno. Una vez que están unidas a estas proteínas adaptadoras, Btk e Itk pueden fosforilar y activar a la fosfolipasa C.

Las tirosina-fosfatasas (PTP) son enzimas que eliminan los grupos fosfato de las tirosinas, contrarrestando las acciones de las PTK. Las PTP pueden ser receptores de membrana o proteínas citoplásmicas. Una PTP receptora importante, que participa en la activación de los linfocitos, es CD45, una proteína unida a la membrana que elimina los fosfatos C-terminales autoinhibidores de las cinasas de la familia Src, como Lck y Fyn, y es esencial para la activación de los linfocitos T y B. La actividad fosfatásica de CD45 parece necesitar la dimerización para su activación, y las mutaciones que impiden la dimerización dan lugar a una función defectuosa de CD45 y a una activación incontrolada de los linfocitos. Las PTP citoplásmicas están asociadas laxamente a los receptores o son reclutadas hasta los receptores con las tirosinas fosforiladas a través de los dominios SH2. Estas enzimas incluyen dos PTP llamadas habitualmente SHP-1 y SHP-2. SHP-1 es particularmente abundante en las células hematopoyéticas. SHP-1 es un inhibidor de los linfocitos y contribuye a las señales inhibidoras mediadas por los receptores inhibidores del sistema inmunitario, como los receptores inhibidores de la citólisis de los linfocitos NK (véase capítulo 2). Estos receptores inhibidores se unen a SHP-1 a través de estructuras especiales denominadas ITIM, por analogía a los ITAM del RLT y de otros receptores activadores. La función central de SHP-1 en la regulación de la función de los linfocitos queda ilustrada por la cepa de ratones «apolillados», que tiene una mutación del gen de SHP-1 y se caracteriza por autoinmunidad y defectos de la homeostasis. SHP-2 tiene una función positiva en la transmisión de señales por ciertos receptores, como el receptor del EGF, aunque también puede participar en la regulación negativa de la transmisión de señales de CTLA-4.

Otras fosfatasas actúan sobre lípidos de inositol fosforilados e inhiben las respuestas celulares; un ejemplo es SHIP-1, una inositol fosfatasa que contiene un dominio SH2, que está asociada a un receptor de la Fc de los linfocitos B y que actúa poniendo fin a las respuestas de los linfocitos B (véase capítulo 10, figura 10-19).

fosfatasas. Estas fosfatasas pueden eliminar los fosfatos de las tirosinas de las cinasas, así como de las proteínas adaptadoras. En el caso de las tirosina fosfatasas que desfosforilan a las tirosina cinasas, dependiendo de qué tirosina esté implicada, el efecto puede ser activar o inhibir la función enzimática de las cinasas. Dos fosfatasas que son reclutadas hasta el complejo RLT son SHP-1 y SHP-2 (fosfatasas que contienen el dominio SH2). Estas fosfatasas actúan inhibiendo la transducción de señales mediante la eliminación de los fosfatos de la tirosina de moléculas transmisoras de señales importantes. Otra fosfatasa inhibidora es específica para los fosfolípidos de inositol y se denomina SHIP (inositol fosfatasa que contiene el dominio SH2). La proteína CD45 es una proteína integral de membrana cuya cola citoplásmica contiene dominios de tirosina-fosfatasa en tándem. CD45 desfosforila tirosinas inhibidoras en cinasas de la familia Src como Lck, y de esta forma puede contribuir a la generación de Lck y Fyn potencialmente activas, tal vez incluso antes de que se produzca el reconocimiento del antígeno. CD45 tiene unas funciones activadoras complejas e inhibidoras en los linfocitos y todavía no se conoce con claridad cómo se regula su actividad durante la transmisión de señales de los linfocitos T.

Formación de la sinapsis inmunitaria

Cuando el complejo RLT reconoce a los péptidos asociados al CPH sobre una CPA, varias proteínas de la superficie de los linfocitos T y moléculas transmisoras de señales intracelular son movilizadas rápidamente hasta la zona de contacto entre el linfocito T y la CPA (figura 9-11). Esta región de contacto físico entre el linfocito T y la CPA forma una estructura similar a una diana que se denomina **sinapsis inmunitaria**, o agregado de activación supramolecular (AASM). Las moléculas de los linfocitos T que se movilizan rápidamente hasta el centro de la sinapsis incluyen el complejo RLT (el RLT, CD3 y las cadenas ζ), los correceptores CD4 o CD8, receptores para coestimuladores (como CD28), enzimas como PKC-θ y proteínas adaptadoras que se asocian a las colas citoplásmicas de los receptores transmembranarios. En esta porción de la sinapsis, denominada AASM-c (agregado de activación supramolecular central), la distancia entre la membrana plasmática del linfocito T y la de la CPA es de aproximadamente 15 nm. Las integrinas permanecen en la periferia de la sinapsis, donde actúan estabilizando la unión del linfocito T a la CPA, formando la porción periférica del AASM denominada AASM-p. En esta

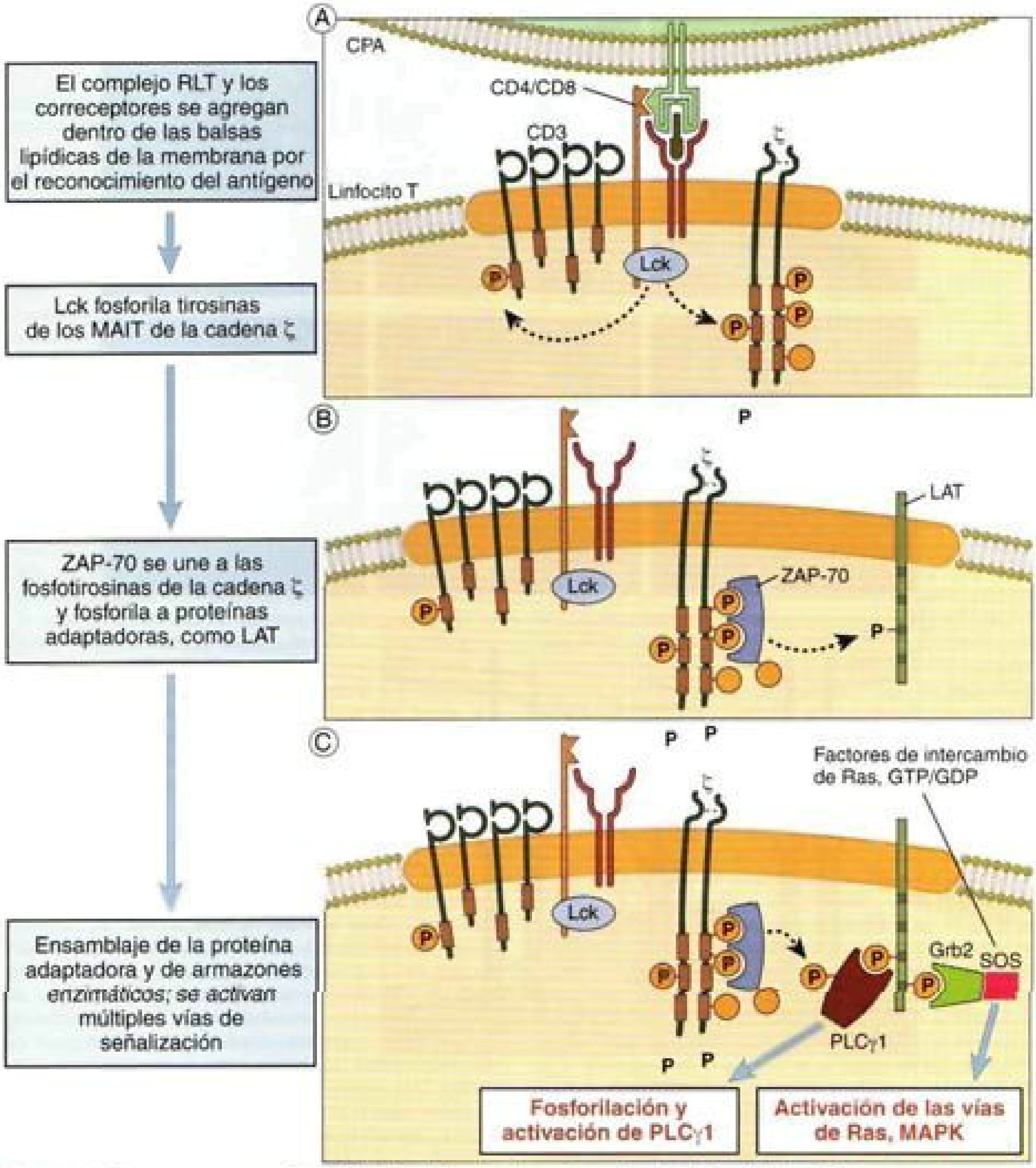

A
CPA
El complejo RLT y los correceptores se agregan dentro de las balsas lipídicas de la membrana por el reconocimiento del antígeno
CD4/CD8
CD3
ζ
Linfocito T
Lck
P
Lck fosforila tirosinas de los MAIT de la cadena ζ
B
LAT
ZAP-70 se une a las fosfotirosinas de la cadena ζ y fosforila a proteínas adaptadoras, como LAT
ZAP-70
C
Factores de intercambio de Ras, GTP/GDP
Ensamblaje de la proteína adaptadora y de armazones enzimáticos; se activan múltiples vías de señalización
Grb2
SOS
PLCγ1
Fosforilación y activación de PLCγ1
Activación de las vías de Ras, MAPK

FIGURA 9-10 Fenómenos tempranos de fosforilación de las tirosinas en la activación de los linfocitos T. Después del reconocimiento del antígeno hay agregación de los complejos del RLT con los correceptores (CD4 en este caso). La cinasa Lck asociada a CD4 se activa y fosforila las tirosinas de los ITAM y de las cadenas CD3 y ζ **(A).** ZAP-70 se une a las fosfotirosinas de las cadenas ζ y ella misma es fosforilada y activada. (La ilustración muestra la unión de una molécula de ZAP-70 a dos fosfotirosinas de una estructura ITAM de la cadena ζ, aunque es probable que el inicio de una respuesta de los linfocitos T precise el ensamblaje de múltiples moléculas de ZAP-70 sobre cada una de las cadenas ζ.) La proteína ZAP-70 activa después fosforila las tirosinas de varias moléculas adaptadoras, como LAT **(B).** Los adaptadores se convierten en puntos de anclaje para enzimas celulares como PLCγ1 y factores de intercambio que activan a Ras y a otras proteínas G pequeñas proximales a las MAP cinasas **(C),** y estas enzimas activan diversas respuestas celulares.

parte de la sinapsis las dos membranas están separadas aproximadamente 40 nm. Muchas moléculas transmisoras de señales que se encuentran en las sinapsis están localizadas en regiones de la membrana plasmática que tienen un contenido en lípidos diferente al del resto de la membrana celular y que se denominan **balsas lipídicas** o microdominios enriquecidos en glucolípidos.

La transmisión de señales del RLT y del receptor coestimulador se inicia en estas balsas e induce reorganizaciones del citoesqueleto que permiten que las balsas confluyan y

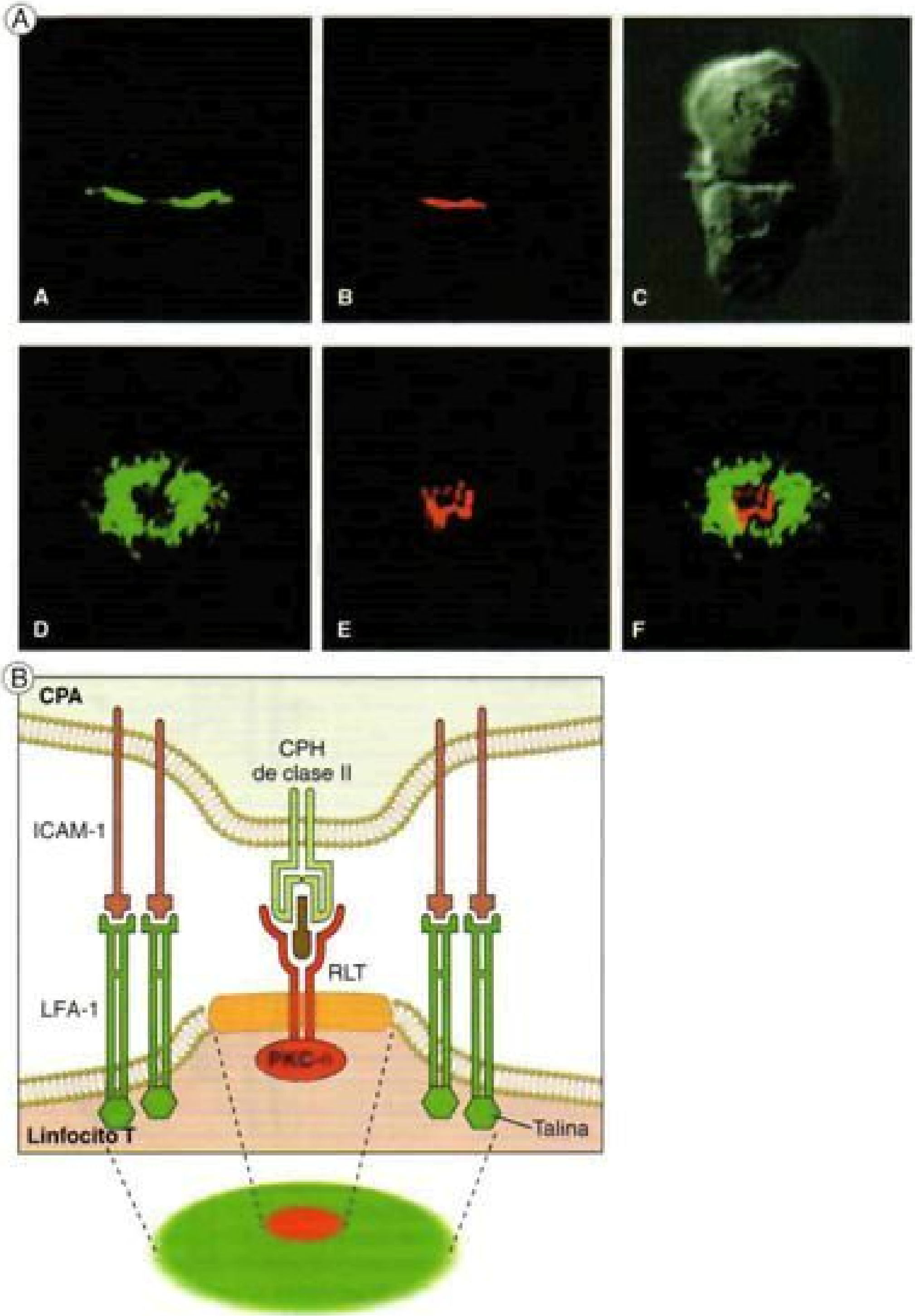


FIGURA 9-11 Sinapsis inmunitaria. A. Esta figura muestra dos imágenes de las sinapsis inmunitaria en un conjugado linfocito T-CPA (se muestra como una imagen de Nomarski en la imagen C). La talina, una proteína que se asocia a la cola citoplásmica de la integrina LFA-1, se descubrió por un anticuerpo marcado con un colorante fluorescente verde, y la PKC-θ, que se asocia al complejo RLT, se visualizó con anticuerpos conjugados con un colorante fluorescente rojo. En las imágenes **A** y **B** se muestra una sección óptica bidimensional del punto de contacto entre las células a lo largo del eje x-y, que muestra la localización central de PKC-θ y la localización periférica de la talina, ambas en el linfocito T. En las imágenes **D-F** se muestra una imagen tridimensional de toda la región del contacto célula-célula a lo largo del eje x-z. Obsérvese, de nuevo, la localización central de PKC-θ y la acumulación periférica de la talina. (Reproducido con autorización de Macmillan Publishers Ltd. Monks, CRF, BA Freiburg, H Kupfer, N Sciaky, and A Kupfer. Three dimensional segregation of supramolecular activation clusters in T cells. Nature, 395:82–86, copyright 1998.) **B.** Imagen esquemática de la sinapsis, que muestra la talina y LFA-1 en el AASM-p (verde) y PKC-θ y el RLT en el AASM-c (rojo).

formen la sinapsis inmunitaria. Las sinapsis inmunitarias pueden tener diversas funciones durante la activación de los linfocitos T y después de la misma:

- Aunque la transducción de señales en el RLT se inicia claramente antes de la formación de la sinapsis y es necesaria para la formación de la sinapsis, la propia sinapsis inmunitaria puede proporcionar una interfase única para la activación del RLT. La activación de los linfocitos T debe superar los problemas de una afinidad generalmente baja de los RLT por los ligandos péptido-CPH, y la presencia de pocas moléculas del CPH que presentan cualquier péptido dado sobre una CPA. La formación de la sinapsis supera estos problemas. La sinapsis representa un punto en el que este pequeño número de complejos péptido-CPH de la CPA puede mantener la interacción repetida de los RLT, facilitando de esta forma la transmisión de señales prolongada y eficaz de los linfocitos T.
- Las sinapsis pueden garantizar la liberación específica de gránulos efectores y señales a las CPA adecuadas o a otras células específicas. Se ha mostrado que en las sinapsis se produce la liberación vectorial de gránulos secretores que contienen perforina y granzimas desde los LTC hasta otras células específicas. De forma similar, las interacciones CD40L-CD40 son facilitadas por la acumulación de estas moléculas sobre las interfases de los linfocitos T y las CPA de la sinapsis inmunitaria. Algunas citocinas también se secretan de forma directa hacia la hendidura sináptica.
- La sinapsis puede ser un punto importante para el recambio de las moléculas transmisoras de señales, principalmente por ubicuitinación y liberación hacia los endosomas tardíos y los lisosomas. Esta degradación de las proteínas transmisoras de señales puede contribuir a la finalización de la activación de los linfocitos T.

Reclutamiento y activación de las proteínas adaptadoras

La enzima ZAP-70 activada fosforila a varias proteínas adaptadoras que son capaces de unirse a moléculas transmisoras de señales (véase figura 9-10). Las proteínas adaptadoras actúan llevando muchas moléculas transmisoras de señales a compartimentos celulares específicos y de esta manera favorecen la activación de las vías de transducción de señales. Las proteínas adaptadoras contienen estructuras, o dominios, que se unen a otras proteínas. Estos dominios incluyen estructuras que se unen a los dominios SH2 y SH3, y dominios de unión a la fosfotirosina (PTB), entre otros. Las proteínas adaptadoras tanto transmembranarias como citoplásmicas contribuyen al ensamblaje rápido de armazones de moléculas transmisoras de señales después de que los lin*focitos T hayan reconocido los antígenos sobre las CPA. Un* fenómeno temprano fundamental en la activación de los linfocitos T es la fosforilación, mediada por ZAP-70, de las tirosinas de la proteína adaptadora anclada a la membrana LAT (enlace para la activación de los linfocitos T). Las tirosinas fosforiladas de LAT actúan como puntos de anclaje para los dominios SH2 de otras proteínas adaptadoras y enzimas que participan en varias cadenas de transmisión de señales. LAT también contiene regiones ricas en prolina que se unen a los dominios SH3 de otras proteínas. La enzima LAT fosforilada se une directamente a la fosfolipasa Cγ1, una enzima fundamental en la activación de los linfocitos T (se analiza más adelante), y coordina el reclutamiento de otras diversas proteínas adaptadoras, como SLP-76 (fosfoproteína leucocítica de unión a SH2 de 76 kD) y Grb-2, hasta el agregado del RLT y las proteínas asociadas al RLT que con frecuencia se denomina señalosoma. Así, LAT actúa aproximando diversos componentes distales de las vías de transmisión de señales del RLT a los activadores proximales. Como la función de muchos de estos adaptadores depende de la fosforilación de sus tirosinas por la enzima ZAP-70 activa, sólo el reconocimiento del antígeno (el estímulo fisiológico para la activación de ZAP-70) activa las vías de transducción de señales que llevan a las respuestas funcionales de los linfocitos T.

Vías de transmisión de señales de la cinasa MAP en los linfocitos T

La vía de Ras se activa en los linfocitos T después de la ocupación del RLT, lo que lleva a la activación de la cinasa activada por el receptor extracelular (ERK), un importante miembro de la familia de las proteína cinasas activadas por mitógeno (MAP), y finalmente a la activación de los factores de transcripción distales. Ras es un miembro de una familia de proteínas de unión a nucleótidos con guanina (proteínas G pequeñas) que participan en diversas respuestas de activación en diferentes tipos celulares. Ras está unido de forma laxa a la membrana plasmática mediante lípidos unidos covalentemente. En su forma inactiva, el punto de unión a los nucleótidos con guanina de Ras está ocupado por difosfato de guanosina (GDP). Cuando el GDP unido es sustituido por trifosfato de guanosina (GTP), Ras experimenta un cambio conformacional y después puede reclutar o activar a varias enzimas celulares. La activación de Ras por el intercambio GDP/GTP se ve en respuesta a la ocupación de muchos tipos de receptores en muchas poblaciones celulares, incluyendo el complejo RLT en los linfocitos T. Las proteínas Ras mutadas que son reactivas de forma constitutiva (es decir, asumen la conformación unida a GTP) se asocian a la transformación neoplásica de muchos tipos celulares.

El mecanismo de activación de Ras en los linfocitos T implica a las proteínas adaptadoras LAT y Grb-2 (figura 9-12). Cuando LAT es fosforilado por ZAP-70 en el punto del agregado del RLT, actúa como punto de anclaje para el dominio SH2 de Grb-2. Una vez unido a LAT, Grb-2 recluta hasta la membrana al factor de intercambio de GTP/GDP de Ras denominado Sos (llamado así porque es el homólogo en los mamíferos a una proteína de *Drosophila* denominada *hijo de sevenless*). Sos cataliza el intercambio de GDP por GTP en Ras. Esto genera la forma de Ras unida a GTP (se escribe Ras-GTP), que después activa a un miembro de una familia de enzimas denominadas **MAP cinasas**. Hay tres importantes MAP cinasas en los linfocitos T, y el prototipo es la enzima llamada ERK. La activación de ERK se debe a la *activación secuencial inducida por Ras-GTP de dos cinasas* diferentes, cada una de las cuales fosforila (y de esta forma activa) a la siguiente enzima de la cadena. La última enzima antes de ERK es una cinasa dual específica que fosforila a esta cinasa MAP en treoninas y tirosinas muy próximas. La enzima ERK activada se transloca al núcleo y fosforila una proteína denominada Elk, y la proteína Elk fosforilada estimula la transcripción de Fos, un componente del factor de transcripción de la proteína de activación-1 (AP-1).

En paralelo a la activación de Ras mediante el reclutamiento de Grb-2 y Sos, los adaptadores fosforilados por las cinasas asociadas al RLT también reclutan y activan una proteína de intercambio de GTP/GDP llamada Vav, que actúa

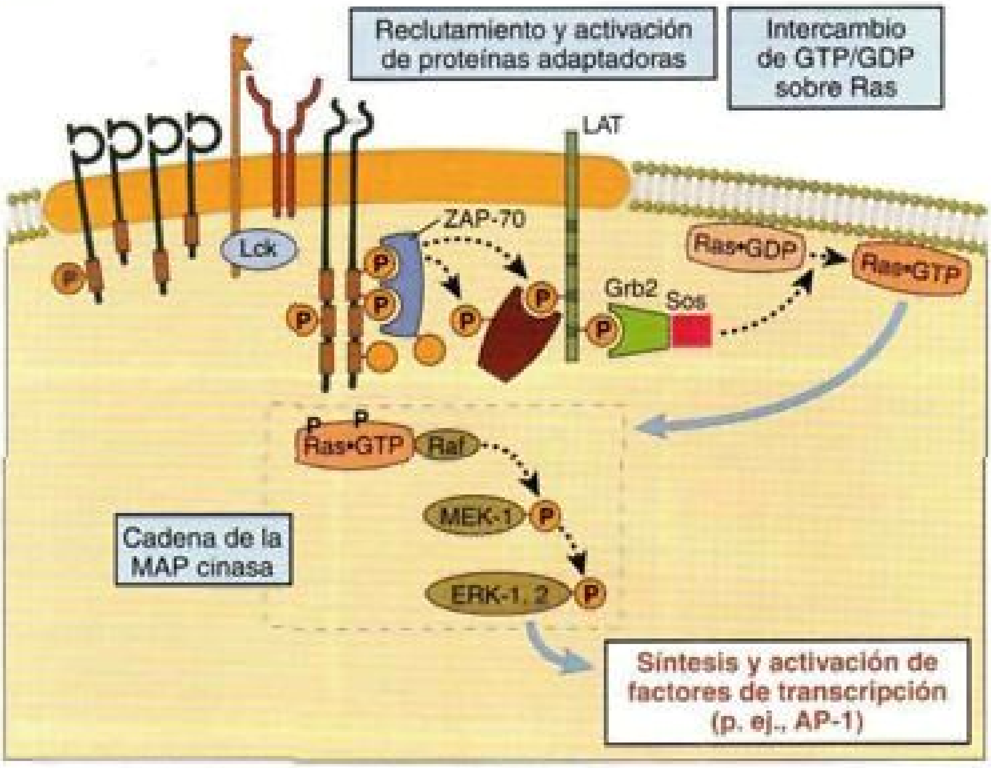

Reclutamiento y activación de proteínas adaptadoras
Intercambio de GTP/GDP sobre Ras
LAT
ZAP-70
Lck
Ras•GDP
Ras•GTP
Grb2
Sos
P
Ras•GTP
Raf
MEK-1
ERK-1, 2
Cadena de la MAP cinasa
Síntesis y activación de factores de transcripción (p. ej., AP-1)

FIGURA 9-12 **Vía de Ras-MAP cinasa de la activación de los linfocitos T.** ZAP-70, que es activada por el reconocimiento del antígeno (véase figura 9-7), fosforila a proteínas adaptadoras asociadas a la membrana (como LAT), que después se unen a otro adaptador, Grb-2, que proporciona un punto de anclaje para el factor de intercambio de GTP/GDP Sos. Sos convierte Ras-GDP en Ras-GTP. Ras-GTP activa una cadena de enzimas que culmina con la activación de la MAP cinasa ERK. Una vía paralela dependiente de Rac genera otra MAP cinasa activa, JNK (no se muestra).

sobre otra pequeña proteína de unión a nucleótidos de guanina llamada Rac. La Rac-GTP que se ha generado inicia una cadena enzimática paralela que lleva a la activación de una cinasa MAP distinta denominada cinasa amino terminal c-Jun (JNK). JNK a veces se llama proteína activada por el estrés (SAP) porque en muchas células es activada por diversas formas de estímulos nocivos como luz ultravioleta, agresión osmótica y citocinas proinflamatorias, como TNF e IL-1. La JNK activada fosforila después a c-Jun, el segundo componente del factor de transcripción AP-1. Un tercer miembro de la familia de las cinasas MAP, además de ERK y JNK, es p38, que también es activado por Rac-GTP y que a su vez activa a diversos factores de transcripción. Rac-GTP también induce la reorganización del citoesqueleto y puede participar en la agregación de los complejos del RLT, los correceptores y otras moléculas transmisoras de señales en las sinapsis. ***Así, las proteínas G activas inducidas por el reconocimiento del antígeno estimulan al menos a tres cinasas MAP diferentes, que a su vez activan a factores de transcripción.***

Las actividades de ERK y JNK son inactivadas finalmente por la acción de tirosina/treonina-fosfatasas de especificidad dual. Estas fosfatasas son inducidas o activadas por las propias enzimas ERK y JNK, lo que proporciona un mecanismo de retroalimentación negativa para finalizar la activación de los linfocitos T.

Vías de transmisión de señales mediadas por calcio y por PKC en los linfocitos T

La transmisión de señales del RLT da lugar a la activación de la isoforma γ 1 de la enzima fosfolipasa C (PLCγ 1), y los productos de la hidrólisis de los lípidos de membrana mediada por la PLCγ 1 activan enzimas que inducen factores de transcripción específicos en los linfocitos T (figura 9-13). La PLCγ 1 es una enzima citosólica específica para los fosfolípidos de inositol que es reclutada hasta la membrana plasmática por la LAT con las tirosinas fosforiladas a los pocos minutos de la unión del ligando al RLT. Aquí la enzima es fosforilada por ZAP-70 y por otras cinasas, como la cinasa de la familia Tec llamada Itk (véase cuadro 9-2). La PLCγ 1 fosforilada cataliza la hidrólisis de un fosfolípido de la membrana plasmática denominado PIP$_2$, generando dos productos de escisión, inositol 1,4,5-trifosfato (IP$_3$) y diacilglicerol (DAG). A su vez, IP$_3$ y DAG activan dos vías de transmisión de señales distales distintas en los linfocitos T.

El IP$_3$ produce un rápido aumento del calcio libre citosólico pocos minutos después de la activación del linfocito T. IP$_3$ difunde a través del citosol hasta el retículo endoplásmico, donde se une a su receptor y estimula la liberación de los depósitos de calcio secuestrados en sistemas de membrana. El calcio liberado produce un aumento rápido (durante varios minutos) de la concentración citosólica del ion de calcio libre, desde una concentración en reposo de aproximadamente 100 nM hasta un máximo de 600 a 1000 nM. La salida del calcio del RE activa un canal iónico de la membrana plasmática «activado por los depósitos» denominado canal CRAC (calcio activado por la liberación de calcio), que facilita la entrada del calcio extracelular. (Un componente fundamental del canal CRAC es una proteína denominada Orai, que se descubrió como un gen que es defectuoso en una enfermedad infrecuente por inmunodeficiencia humana.) Esta entrada de calcio extracelular mediada por el canal CRAC permite que el lin-

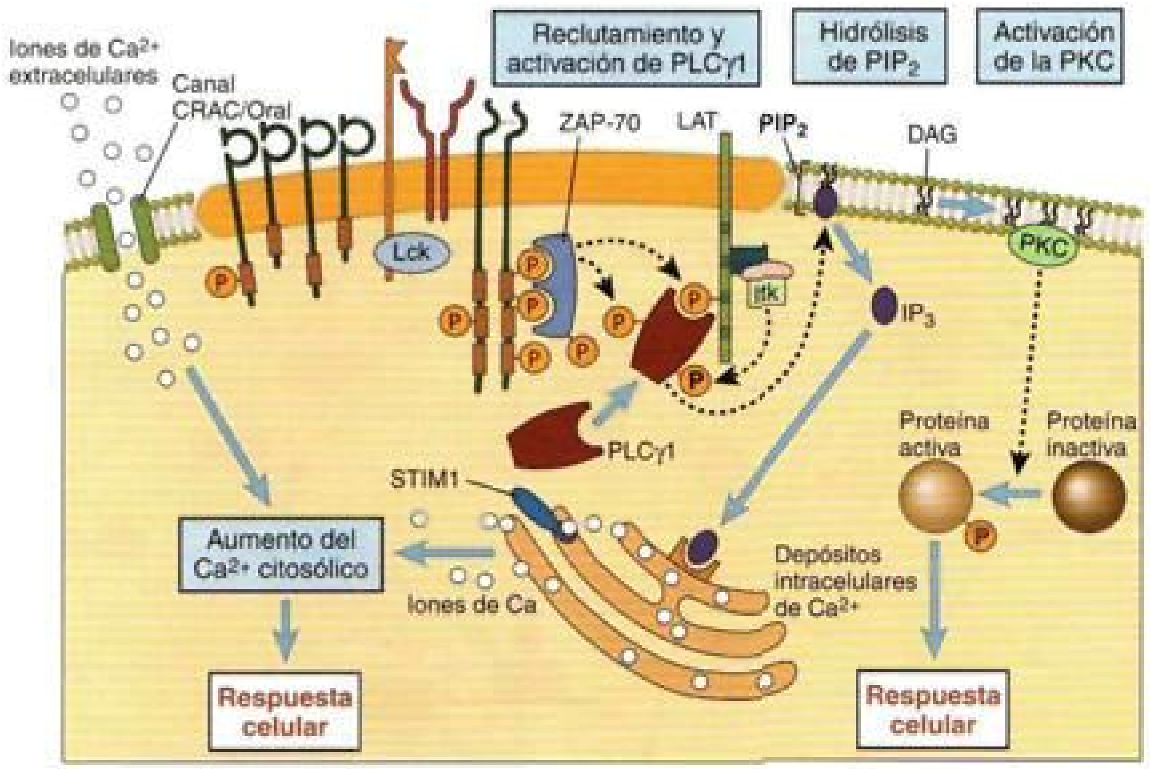


FIGURA 9-13 Señalización de los linfocitos T distal a PLCγ1. La proteína adaptadora LAT que se fosforila durante la activación de los linfocitos T se une a la enzima citosólica PLCγ1, que es fosforilada por ZAP-70 y por otras cinasas, como Itk, y es activada. La PLCγ1 activa hidroliza el PIP_2 de la membrana para generar IP_3, que estimula un aumento del calcio citosólico, y DAG, que activa a la enzima PKC. La salida del calcio del RE es detectada por STIM1, que induce la apertura del canal CRAC, que facilita la entrada de calcio extracelular hacia el citosol. Orai es un componente del canal CRAC. El aumento del calcio citosólico y la PKC activan después varios factores de transcripción, lo que genera las respuestas celulares.

focito T consiga un aumento del calcio citosólico libre durante más de una hora. El calcio citosólico libre actúa como molécula transmisora de señales al unirse a una proteína reguladora ubicua dependiente del calcio denominada calmodulina. Los complejos calcio-calmodulina activan a varias enzimas, incluyendo una serina/treonina-fosfatasa denominada **calcineurina** que es importante para la activación de factores de transcripción, como se señala más adelante.

El DAG, el segundo producto de la escisión de PIP_2, activa la enzima PKC, que tiene varias isoformas y también participa en la generación de factores de transcripción activos (véase figura 9-13). El DAG es hidrófobo, y permanece en la membrana en la que se forma. La combinación de un calcio citosólico libre elevado y de DAG activa a ciertas isoformas de la PKC asociada a la membrana mediante la inducción de un cambio conformacional que hace que el sitio catalítico de la cinasa sea accesible al sustrato. La isoforma PKCθ está localizada en la sinapsis inmunitaria y participa en la activación y translocación nuclear del factor de transcripción del factor nuclear κB (NF-κB), mediante un complejo proteínico trimérico formado por dos proteínas (denominadas MALT1 y Bcl-10) que se identificaron en tumores linfáticos y una tercera proteína (llamada CARMA1). Este complejo tiene actividad ubicuitina ligasa y es necesaria para la activación de NF-κB después de la ocupación del RLT.

Hasta ahora se han descrito varias vías para la transducción de señales iniciadas por la unión de ligando al RLT que dan lugar a la activación de diferentes tipos de enzimas: vías de proteínas G pequeñas-cinasa MAP que dan lugar a la activación de cinasas como ERK y JNK, una vía dependiente de PLCγ1-calcio que da lugar a la activación de la fosfatasa calcineurina, y una vía dependiente de PLCγ1-DAG que da lugar a la activación de la PKC (véase figura 9-9). Cada una de estas vías contribuye a la expresión de genes que codifican proteínas necesarias para la expansión clonal, la diferenciación y las funciones efectoras de los linfocitos T. En el apartado siguiente se describen los mecanismos mediante los cuales estas diferentes vías de transmisión de señales estimulan la transcripción de diversos genes en los linfocitos T.

Activación de factores de transcripción que regulan la expresión génica de los linfocitos T

Las enzimas generadas por la transmisión de señales del RLT activan factores de transcripción que se unen a regiones reguladoras de numerosos genes de los linfocitos T y de esta forma potencian la transcripción de genes (figura 9-14). Muchos de nuestros conocimientos sobre la regulación transcripcional de los genes de los linfocitos T se basan en el análisis de la expresión de los genes de las citocinas. La regulación transcripcional de los genes de la mayoría de las citocinas en los linfocitos T está controlada por la unión de factores de transcripción a secuencias de nucleótidos en las regiones potenciadoras y promotoras de estos genes. Por ejemplo, el promotor de IL-2, localizado en dirección 5' del gen, contiene un segmento de aproximadamente 300 pares de bases en el que hay sitios de unión para diferentes factores de transcripción. Todos estos

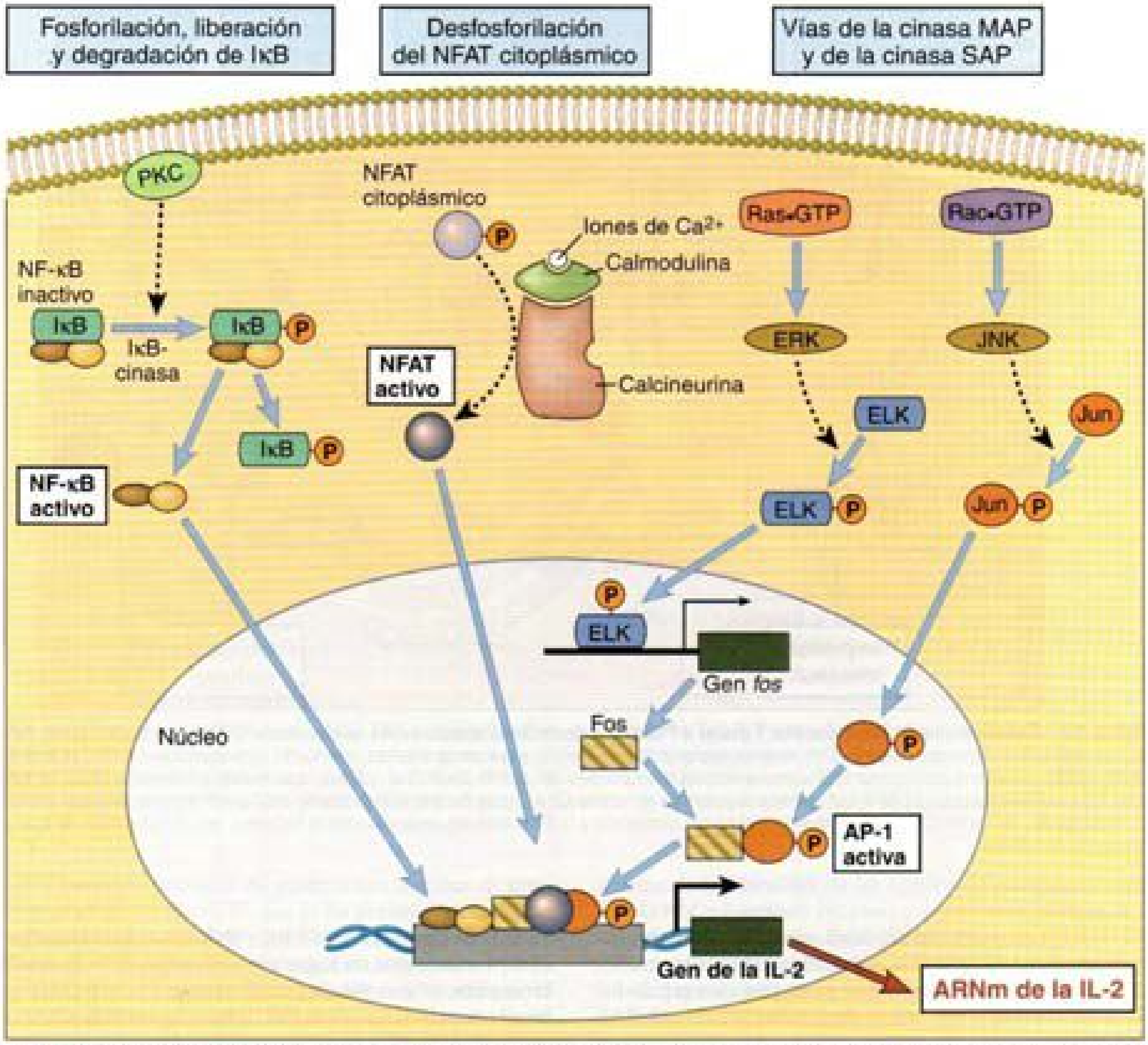


FIGURA 9-14 Activación de los factores de transcripción en los linfocitos T. Múltiples vías de transmisión de señales convergen en los linfocitos T estimulados por el antígeno para generar factores de transcripción que estimulan la expresión de diversos genes (en este caso, el gen de la IL-2). La vía de calcio-calmodulina activa a NFAT, y las vías de Ras y Rac generan los dos componentes de AP-1. Se sabe menos sobre la asociación entre las señales del RLT y la activación de NF-κB. (NF-κB se muestra como un complejo de dos subunidades, que en los linfocitos T son típicamente las proteínas p50 y p65, llamadas así por sus tamaños moleculares en kilodalton.) La PKC es importante en la activación de los linfocitos T, y la isoforma PKCθ es particularmente importante en la activación de NF-κB. Estos factores de transcripción actúan coordinadamente para regular la expresión génica. Obsérvese también que se muestra que varias vías de transmisión de señales activan factores de transcripción únicos, aunque puede haber una superposición considerable, y cada vía puede participar en la activación de múltiples factores de transcripción.

sitios deben estar ocupados por factores de transcripción para la transcripción máxima del gen de la IL-2. Diferentes factores de transcripción son activados por diferentes vías citoplásmicas de transducción de señales, y la necesidad de múltiples factores de transcripción explica la necesidad de activar muchas vías de transmisión de señales después del reconocimiento del antígeno. Es probable que los mismos principios se apliquen a muchos genes de los linfocitos T, incluyendo los genes que codifican los receptores de las citocinas y otras moléculas efectoras, aunque diferentes genes pueden responder a diferentes combinaciones de factores de transcripción.

Tres factores de transcripción que son activados en los linfocitos T por el reconocimiento del antígeno y son críticos para la mayoría de las respuestas de los linfocitos T son el factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT), AP-1 y NF-κB.

NFAT es un factor de transcripción necesario para la expresión de los genes de IL-2, IL-4, TNF y otras citocinas. Hay cuatro NFAT diferentes, cada uno de ellos codificado por genes distintos; NFAT1 y NFAT2 son los tipos que se encuentran en los linfocitos T. NFAT está presente en una forma inactiva, con la serina fosforilada, en el citoplasma de los linfocitos T en reposo. Es activado por la fosfatasa dependiente de calcio-calmodulina calcineurina. La calcineurina desfosforila el NFAT citoplásmico, descubriendo de esta forma una señal de localización nuclear que permite que NFAT se transloque hacia el núcleo. Una vez en el núcleo, NFAT se une a las regiones reguladoras de los genes de IL-2, IL-4 y otras citocinas, habitualmente asociado a otros factores de transcripción, como AP-1.

El mecanismo de la activación de NFAT se descubrió indirectamente por estudios sobre el mecanismo de acción de los fármacos inmunosupresores ciclosporina A y FK-506 (véase capítulo 16). Estos fármacos, que son productos naturales de hongos, son los principales fármacos que se utilizan para evitar el rechazo del aloinjerto y actúan principalmente bloqueando la transcripción de los genes de las citocinas en los linfocitos T. Ciclosporina A se une a una proteína citosólica denominada ciclofilina, y FK-506 se une a una proteína homóloga estructuralmente denominada proteína de unión a FK-506 (FKBP). La ciclofilina y FKBP también se denominan inmunofilinas. Los complejos ciclosporina A-ciclofilina y FK-506-FKBP se unen a la calcineurina y la inhiben, y de esta forma bloquean la translocación de NFAT hacia el núcleo.

AP-1 es un factor de transcripción que se encuentra en muchos tipos celulares; es activado específicamente en los linfocitos T por señales mediadas por el RLT. AP-1 es realmente el nombre de una familia de factores de unión al ADN formada por dímeros de dos proteínas que se unen entre sí mediante un motivo estructural compartido denominado cremallera de leucinas. El factor AP-1 mejor caracterizado está formado por las proteínas Fos y Jun. Las señales inducidas por el RLT llevan a la aparición de AP-1 activo en el núcleo de los linfocitos T. La activación de AP-1 típicamente supone la síntesis de la proteína Fos y la fosforilación de la proteína Jun preexistente. La transcripción y la síntesis de Fos se pueden potenciar por la vía de la ERK, como se ha descrito antes, y también por la PKC. JNK fosforila a c-Jun, y los complejos de AP-1 que tienen la forma fosforilada de Jun tienen una mayor actividad potenciadora de la transcripción. AP-1 parece asociarse físicamente a otros factores de transcripción en el núcleo, como NFAT, y actúa mejor en combinación con NFAT. Así, la activación de AP-1 representa un punto de convergencia de varias vías de transmisión de señales iniciadas por el RLT.

NF-κB es un factor de transcripción que es activado en respuesta a señales del RLT y es esencial para la síntesis de citocinas. Las proteínas de NF-κB son homodímeros o heterodímeros de proteínas que son homólogas al producto de un protoncogén celular denominado c-*rel* y son importantes para la transcripción de muchos genes en diversos tipos celulares, particularmente en las células de la inmunidad innata (véase capítulo 2). En los linfocitos T en reposo, NF-κB está presente en el citoplasma formando un complejo con otras proteínas denominadas inhibidores de κB (IκB), que bloquean la entrada *de NF-κB al núcleo. Las señales del RLT* dan lugar a la fosforilación de la serina de IκB, y después a su ubicuitinación y degradación proteosómica. Las enzimas responsables de la fosforilación de IκB se denominan IκB-cinasas.

Con frecuencia es difícil establecer los vínculos entre diferentes proteínas transmisoras de señales, la activación de los factores de transcripción y las respuestas funcionales de los linfocitos T porque hay interacciones complejas y conocidas de forma incompleta entre las vías de transmisión de señales. Además, nos hemos centrado en vías seleccionadas para ilustrar cómo el reconocimiento del antígeno puede producir alteraciones bioquímicas, aunque es evidente que otras muchas moléculas transmisoras de señales participan también en la activación de los linfocitos inducida por los antígenos.

Bioquímica de la coestimulación

Las señales coestimuladoras suministradas por los receptores, como CD28, cooperan con las señales del RLT para potenciar la activación de los factores de transcripción. La participación de CD28 da lugar a la activación de múltiples vías de transmisión de señales. La cola citoplásmica de CD28 incluye una estructura que contiene tirosina que, después de la fosforilación de la tirosina, puede reclutar a la subunidad reguladora de la PI-3-cinasa. También contiene dos estructuras ricas en prolina, una de las cuales se puede unir a la cinasa de la familia Tec Itk (similar funcionalmente a Btk del linaje B), y la otra se une a la cinasa de la familia Src Lck. La mutación del motivo de unión a Lck anula la capacidad de CD28 de inducir la expresión del gen de la IL-2.

La agregación de CD28 inducida por anticuerpos o por la unión de los coestimuladores B7 puede activar la cinasa de PI-3 y facilitar la activación de la vía de Ras/MAP cinasa ERK, así como la activación de la cinasa Akt. La PI-3 cinasa, como se ha señalado antes, crea moléculas de PIP_3 en la hoja interna de la membrana plasmática que pueden contribuir al reclutamiento y la activación de la tirosina cinasa Ikt, la fosfolipasa PLCγ y otra cinasa que contiene un dominio homologo a de pleckstrima llamada PDK1. PDK1 puede fosforilar y activar a Akt. Akt, a su vez, fosforila a diversas moléculas, inactivando proteínas proapoptósicas y activando factores antiapoptósicos, contribuyendo de esta forma a la supervivencia celular. CD28 también proporciona una vía independiente para la activación del factor de intercambio Vav y la posterior activación de la vía de Rac/JNK. En algunas líneas de linfocitos T cultivados se ha mostrado que las señales de CD28 inducen la unión de NF-κB a un sitio del promotor del gen de la IL-2, denominado elemento de respuesta a CD28, que no es activado por señales mediadas por el RLT. Todas estas vías favorecen la supervivencia, la producción de citocinas y la proliferación de los linfocitos T. CD28 también puede bloquear señales inhibidoras en los linfocitos T (se comenta más adelante).

ATENUACIÓN DE LAS SEÑALES DE LOS LINFOCITOS T: FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES INHIBIDORES Y DE LAS UBICUITINA LIGASAS

La transmisión de señales inhibidora en los linfocitos T está mediada por diversos mecanismos que incluyen el reclutamiento de tirosina fosfatasas como SHP-1 (véase cuadro 9-3), la activación de receptores inhibidores de la familia CD28 y el reclutamiento de proteínas conocidas como E3 ubicuitina ***ligasas que marcan a ciertas moléculas transmisoras de señales para su degradación.*** Las respuestas funcionales de todas las células son reguladas por un equilibrio entre las señales estimuladoras e inhibidoras, y los linfocitos T no son ninguna excepción. A continuación se analizan las principales características de receptores inhibidores y de vías de ubicuitinación seleccionadas en los linfocitos T.

Receptores inhibidores de la familia CD28

Ya se ha mencionado el prototipo de receptor inhibidor de la familia CD28, **CTLA-4** (o CD152), en el análisis de la coestimulación. La capacidad de CTLA-4 de inhibir las respuestas de los linfocitos T se descubrió en estudios que analizaron los efectos de los anticuerpos anti-CTLA-4 sobre las respuestas *in vitro*. Varios resultados han establecido la participación de este receptor en el control de las respuestas de los linfocitos T frente a los antígenos propios y extraños.

- Los ratones con inactivación génica de CTLA-4 presentan reacciones inflamatorias sistémicas intensas frente a múltiples tejidos con acumulación masiva de linfocitos activados en los órganos linfáticos. Este resultado fue el primero que mostró claramente que CTLA-4 participa en el mantenimiento de la ausencia de reactividad (tolerancia) frente a los antígenos propios (véase capítulo 11).

- Un polimorfismo del gen *CTLA4* que interfiere con la producción de una variante de ayuste se asocia a algunas enfermedades autoinmunitarias humanas, lo que indica que este receptor inhibe las respuestas de los linfocitos T frente a los antígenos propios también en los seres humanos.
- Los anticuerpos que bloquean CTLA-4 potencian las respuestas de los linfocitos T frente a los tumores, lo que indica que esta vía limita la inmunidad antitumoral. Este hallazgo se ha aprovechado para obtener anticuerpos anti-CTLA-4 (inmunoterapia antitumoral); se están realizando estudios clínicos del anticuerpo combinado con vacunas tumorales.

Se sabe muy poco sobre los mecanismos bioquímicos mediante los cuales CTLA-4 inhibe la activación de los linfocitos T. La mayoría del CTLA-4 asociado a las células está normalmente en las vesículas intracelulares, y es reclutado rápidamente hasta la sinapsis inmunitaria en el momento de la activación de los linfocitos T. Aquí CTLA-4 puede inhibir competitivamente la capacidad de CD28 de unirse a las moléculas B7, o CTLA-4 puede reclutar una fosfatasa (SHP-2) hasta las sinapsis y de esta forma bloquear la fosforilación normal de las cadenas ζ asociadas al RLT (figura 9-15). El que un linfocito T utilice CD28 o CTLA-4 para unirse a las moléculas de B7 de las CPA es un determinante fundamental del resultado del reconocimiento del antígeno, pero se desconoce cómo se hace esta elección. Una posibilidad es que como CTLA-4 se une a B7-1 y B7-2 con una afinidad aproximadamente 50 veces mayor que CD28, las CPA con una expresión baja de B7 se pueden unir preferentemente a CTLA-4. Así, las CPA en reposo normales, que pueden presentar antígenos propios pero expresan poco B7, se unen a CTLA-4 e inducen tolerancia en linfocitos T autorreactivos. Las infecciones activan la expresión de B7, lo que da lugar a la unión de CD28 y la activación de los linfocitos T. También se sabe que los linfocitos T vírgenes expresan CD28, pero la expresión de CTLA-4 precisa la activación de los linfocitos T. Por tanto, los linfocitos T vírgenes pueden utilizar CD28 para iniciar las respuestas, pero en fases posteriores se puede expresar más CTLA-4, y su unión a las moléculas de B7 puede actuar finalizando las respuestas.

El otro receptor inhibidor de la familia CD28 que tiene cada vez más interés en los linfocitos T es **PD-1**. Es inducido en los linfocitos T, los linfocitos B y los monocitos después de la activación de estas células. PD-1 tiene dos ligandos, PD-L1 y PD-L2, que son homólogos a B7-1 y B7-2, y son inducidos en las células dendríticas activadas, los monocitos y otros muchos tipos celulares. La importancia de PD-1 también se ha establecido con varios tipos de datos.

- Los ratones con inactivación del gen de PD-1 presentan miocardiopatía autoinmunitaria o un síndrome seudolúpico, dependiendo de la cepa de ratón, lo que establece la participación de PD-1 en la autotolerancia.
- En una forma de infección vírica crónica en ratones, los linfocitos T específicos del virus se paralizan funcionalmente y se les puede rescatar bloqueando a PD-1. Este resultado indica que el virus ha «aprendido» a usar una vía reguladora normal para escapar a la inmunidad del hospedador. En los seres humanos, parte de la inmunodeficiencia asociada a la infección por el VIH también se puede deber a la inhibición de la activación de los linfocitos T mediada por PD-1.

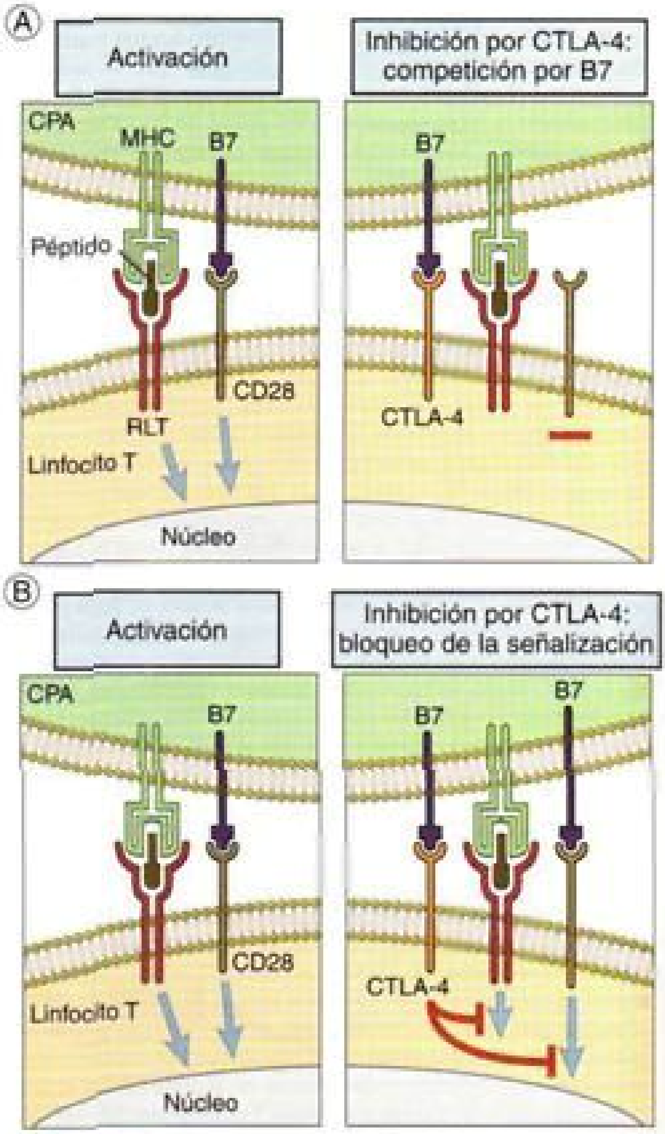


FIGURA 9-15 Mecanismos de acción del receptor inhibidor CTLA-4. CTLA-4 puede inhibir las respuestas de los linfocitos T impidiendo competitivamente que CD28 se una a los coestimuladores B7 **(A)**, o generando señales inhibidoras (p. ej., por las fosfatasas asociadas) que atenúan la activación a través del RLT y CD28 **(B)**.

La cola citoplásmica de PD-1 contiene estructuras tirosínicas inhibidoras, incluyendo una estructura ITIM (motivo inhibidor del inmunorreceptor basado en la tirosina) y un ITSM (motivo de cambio de inmunorreceptor basado en la tirosina) que pueden contribuir al reclutamiento de tirosina fosfatasas como SHP-1 y SHP-2, que pueden atenuar la transmisión de señales de los linfocitos T.

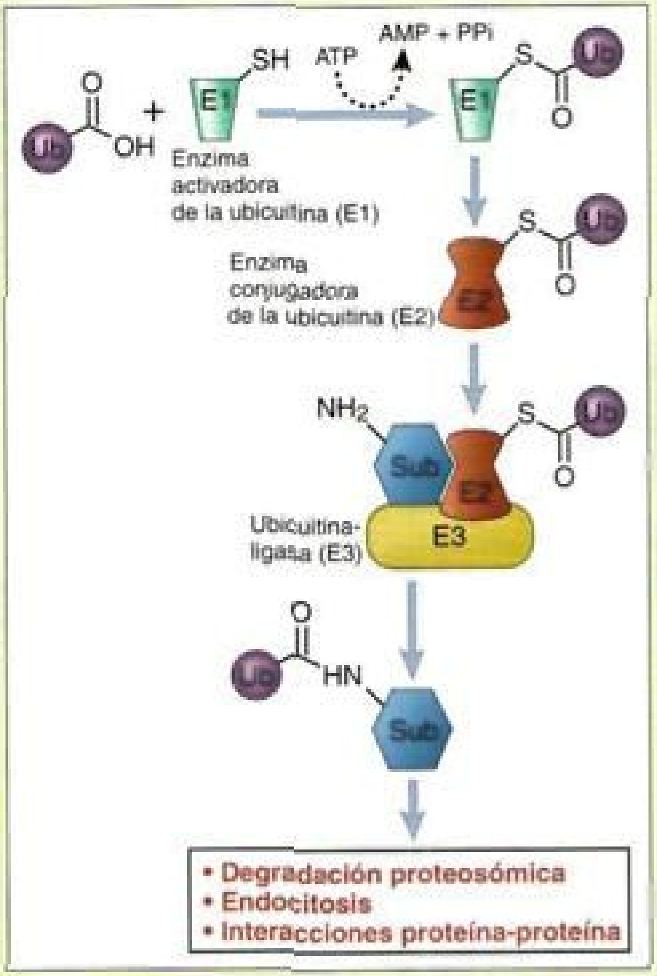
Degradación de las proteínas transmisoras de señales dependiente de la ubicuitina

Las porciones de ubicuitina unidas a las proteínas las marcan para su degradación, pero en algunos casos esta modificación también puede potenciar la transmisión de señales sin marcar las proteínas para su degradación (cuadro 9-3). Las ubicuitina ligasas E3 son enzimas que unen porciones de ubicuitina a proteínas diana específicas. En

Cuadro 9-3 ▪ EN PROFUNDIDAD: UBICUITINACIÓN EN LA DEGRADACIÓN DE LAS PROTEÍNAS Y LA TRANSMISIÓN DE SEÑALES

Aproximadamente el 10% de todas las proteínas de una célula participa en la identificación de otras proteínas, marcando a las proteínas para su destrucción proteolítica. Una de las principales formas de degradación de las proteínas citosólicas y nucleares implica la unión covalente de residuos de ubicuitina a estas proteínas. Aunque la ubicuitinación de las proteínas está asociada con frecuencia a la degradación de esas proteínas en los proteosomas, las proteínas se pueden ubicuitinar de diversas formas, y cada forma de ubicuitinación tiene una función muy diferente.

La ubicuitinación se analizó brevemente en el capítulo 6 en el contexto del procesamiento y la presentación del antígeno basados en el CPH de la clase I. La ubicuitina es una proteína de 76 aminoácidos que es activada de forma dependiente del ATP por una enzima E1, después es «transportada» por una enzima E2 y es transferida a residuos de lisina de sustratos específicos reconocidos por ubicuitina ligasas E3 específicas (véase figura). Las ligasas E3 son enzimas que reconocen simultáneamente una enzima E2 lista para conjugar ubicuitina y un sustrato proteínico específico que después puede ser un ubicuitinado por la E2 que ahora se ha aproximado mucho a su diana. En la mayoría de los casos se añade una cadena de poliubicuitina, pero para algunas funciones sólo es necesario unir una única porción de ubicuitina a una proteína diana.


AMP + PPi
SH
ATP
Ub
OH
O
+
E1
S
Enzima activadora de la ubicuitina (E1)
Enzima conjugadora de la ubicuitina (E2)
E2
NH2
Sub
Ubicuitina-ligasa (E3)
E3
HN
• Degradación proteosómica
• Endocitosis
• Interacciones proteína-proteína

Las ubicuitina ligasas E3 atenúan la transmisión de señales de los linfocitos T. El extremo C-terminal de la ubicuitina es activado por una enzima activadora de la ubicuitina (E1), que forma un enlace tioéster con la ubicuitina de manera dependiente del ATP. La ubicuitina activada es transferida a una enzima conjugadora de la ubicuitina (E2), a la que también se une por un enlace tioéster. Una ubicuitina ligasa E3 coopera con E2 para la identificación de proteínas diana específicas (sustratos). La ubicuitina está unida covalentemente a una lisina del sustrato (sub).

VÍAS DE UBICUITINACIÓN. Aunque el proceso de ubicuitinación se descubrió como mecanismo para degradar proteínas celulares, ahora es evidente que tiene funciones diferentes. De hecho, la unión de porciones de ubicuitina a diferentes residuos sobre una ubicuitina unida induce resultados funcionales bastante distintos.

Degradación proteosómica y poliubicuitinación en K48. Después de que el extremo C-terminal de una porción de ubicuitina se una covalentemente a un residuo de lisina de una proteína diana, los extremos C-terminales de otras porciones de ubicuitina se pueden unir covalentemente a los residuos de lisina de la ubicuitina precedente para generar una cadena de poliubicuitina. Hay dos tipos principales de cadenas de poliubicuitina, que median funciones celulares muy diferentes. En un tipo de poliubicuitinación, la segunda ubicuitina y las ubicuitinas posteriores de la cadena están unidas covalentemente a la lisina 48 (K48) de la ubicuitina anterior de la cadena. Una vez que al menos cuatro ubicuitinas, unidas *entre sí mediante ubicuitinación en K48, están unidas en serie* a una proteína, esta proteína marcada puede ser reconocida por el casquete 19S del proteosoma y es degradada en el proteosoma. El sustrato es escindido para obtener péptidos y la ubicuitina se recicla. Un segundo tipo de poliubicuitinación que tiene una función diferente se analiza a continuación.

Señalización celular y ubicuitinación en K63. Un tipo diferente de cadena de poliubicuitina es elaborado por algunas enzimas E2 y por sus ligasas E3 acompañantes. En este tipo de cadena, el extremo C-terminal de la segunda porción de ubicuitina y de las porciones posteriores está unido a las ubicuitinas previas de la cadena mediante la lisina 63 (K63) de la ubicuitina. Esta cadena de ubicuitina modifica la proteína diana y de esta forma altera su capacidad de asociarse a otras proteínas, sin marcar la proteína diana para su destrucción. Por ejemplo, la subunidad NEMO o IKKγ de la IκB-cinasa debe ser poliubicuitinada en posición K63 para que la IκB-cinasa pueda fosforilar a su proteína diana, IκBα (inhibidor de NFκB). Algunas proteínas TRAF, como las que están distales a los receptores de tipo *toll*, son ubicuitina ligasas E3 que facilitan la poliubicuitinación en posición K63 de NEMO/IKKγ y de esta forma facilitan la activación del NFκB. Se debe tener en cuenta que mientras que el complejo de la IκB-cinasa debe tener cadenas de ubicuitina en posición K63 unidas a NEMO para que el complejo sea activo y fosforile a IκBα, para permitir que entre en el núcleo, la propia IκBα debe ser sometida a poliubicuitinación en K48 para que se pueda degradar en el proteosoma.

Monoubicuitinación para la endocitosis y la degradación lisosómica. La monoubicuitinación de los dominios intracelulares de los receptores puede contribuir a la endocitosis y la degradación lisosómica. Una ligasa E3 llamada Cbl-b (se analiza en el texto) facilita la monoubicuitinación de ZAP-70 y de los dominios citosólicos de las proteínas CD3, marcando de esta forma el complejo RLT activado-CD3 y la proteína ZAP-70 asociada para su degradación lisosómica.

(Continúa)

Cuadro 9–3 ▪ EN PROFUNDIDAD: UBICUITINACIÓN EN LA DEGRADACIÓN DE LAS PROTEÍNAS Y LA TRANSMISIÓN DE SEÑALES *(cont.)*

UBICUITINA-LIGASAS E3 Y ATENUACIÓN DE LA transmisión de señales **DE LINFOCITOS T**. Las proteínas E3 son componentes muy importantes de la maquinaria celular que atenúa la transmisión de señales de los linfocitos T. Dos tipos importantes de ligasas E3 se encuentran en los linfocitos T definidos por la presencia de un dedo RING o de un dominio HECT. El dedo RING que contiene ligasas E3 como Cbl-b, c-Cbl y GRAIL, y las ubicuitina ligasas de la familia HECT, como Itch y Nedd4, pueden contribuir a la atenuación de la transmisión de señales de los linfocitos T. Además, ligasas E3 específicas contribuyen a diversos fenómenos de transmisión de señales durante el desarrollo de los linfocitos, la activación de los linfocitos y la inducción de tolerancia.

Como se señala en el texto, Cbl-b y c-Cbl pueden contribuir a la monoubicuitinación, la endocitosis y la degradación lisosómica del complejo receptor de los linfocitos T, y este puede ser un mecanismo importante para la atenuación de la transmisión de señales del RLT y la inducción de anergia de los linfocitos T (véase capítulo 11). Las ligasas E3 de la familia HECT, Nedd4 e Itch, pueden ubicuitinar moléculas transmisoras de señales corriente abajo del RLT como PLC-γ y PCK-θ activados, y marcar también estas proteínas para su degradación lisosómica. Por tanto, estas proteínas de la familia HECT colaboran con las proteínas con estructura de dedo RING como Cbl-b y c-Cbl para degradar los componentes de transmisión de señales y mantener el estado anérgico.

los linfocitos T, se piensa que varias ligasas E3 median la degradación dirigida de moléculas transmisoras de señales específicas, y estas proteínas E3 son, por tanto, componentes importantes de la maquinaria celular que atenúa la transmisión de señales de los linfocitos T (figura 9-16). El prototipo de estas ligasas es Cbl-b, aunque hay otras que participan en la finalización de las respuestas de los linfocitos T. Las proteínas con frecuencia son marcadas para su ubicuitinación y degradación por fenómenos de fosforilación específicos. Cuando los adaptadores LAT y SLP-76 son fosforilados en sus tirosinas y reclutados hasta el señalosoma del receptor de los linfocitos T, la ligasa E3 Cbl-b puede ser reclutada también hasta el complejo. El reclutamiento de Cbl-b da lugar a la monoubicuitinación, endocitosis y degradación lisosómica del complejo receptor del linfocito T, y este puede ser un mecanismo importante para la atenuación de la transmisión de señales del RLT. Las señales de CD28, mediante la activación de Vav y

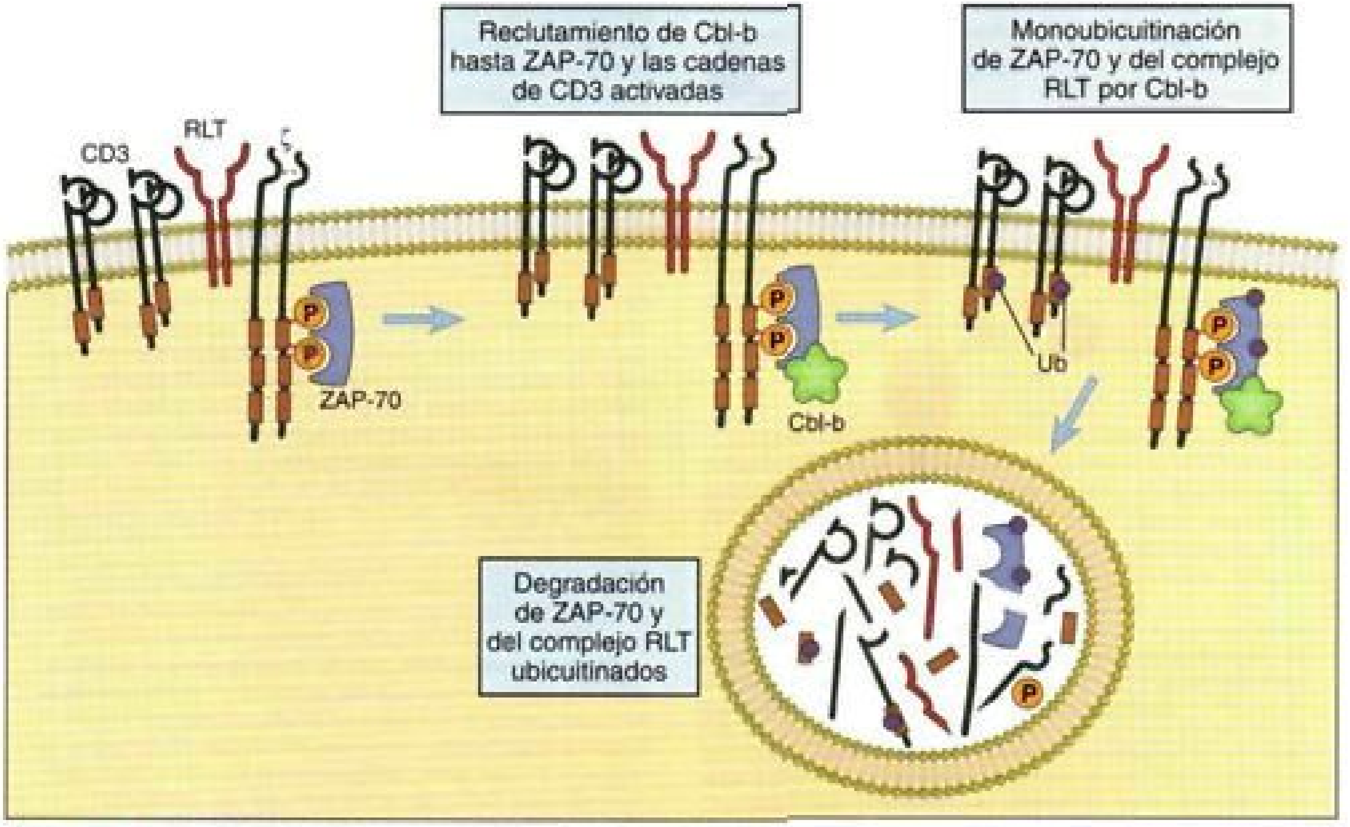

Reclutamiento de Cbl-b hasta ZAP-70 y las cadenas de CD3 activadas
Monoubicuitinación de ZAP-70 y del complejo RLT por Cbl-b
CD3
RLT
ζ
P
ZAP-70
Cbl-b
Ub
Degradación de ZAP-70 y del complejo RLT ubicuitinados

FIGURA 9-16 Función de la ubicuitina-ligasa Cbl-b en la finalización de las respuestas de los linfocitos T. Cbl-b es reclutada hasta el complejo RLT, donde facilita la monoubicuitinación de CD3, ZAP-70 y otras proteínas del complejo RLT. Estas proteínas quedan marcadas para su degradación proteolítica en los lisosomas y en otros orgánulos (no se muestra).

de la vía de Rac, bloquean la actividad inhibidora de Cbl-b y de esta forma amplifican las señales del RLT. En ratones con inactivación génica que carecen de Cbl-b, los linfocitos T responden al antígeno incluso sin coestimulación mediada por CD28 y producen cantidades anormalmente elevadas de IL-2. Estos ratones presentan autoinmunidad como consecuencia de la activación excesiva de los linfocitos T.

RESUMEN

- Las respuestas de los linfocitos T son iniciadas por señales que se generan por la asociación de los complejos del RLT a complejos específicos péptido-proteína del CPH sobre la superficie de una CPA y a través de las señales que proporcionan los coestimuladores que se expresan sobre las CPA.

- Las respuestas de los linfocitos T a los antígenos y los coestimuladores incluyen síntesis de citocinas y de *moléculas efectoras, proliferación celular, diferenciación* en linfocitos efectores y de memoria y realización de funciones efectoras.

- Los linfocitos T vírgenes del subconjunto CD4$^+$ proliferan y se diferencian en células efectoras que median las respuestas inmunitarias celulares y también pueden facilitar la activación de los linfocitos B en respuesta a los antígenos proteínicos.

- Los linfocitos T vírgenes del subconjunto CD8$^+$ proliferan y se diferencian en células efectoras que pueden matar dianas infectadas, y estos efectores se conocen como linfocitos T citotóxicos (LTC).

- Los coestimuladores de los linfocitos T mejor definidos son las proteínas B7, que son reconocidas por el CD28 de los linfocitos T. Las moléculas de B7 se expresan en CPA profesionales, y su expresión es potenciada por los microorganismos y por las citocinas que se producen durante las reacciones inmunitarias innatas frente a los microorganismos. El requisito de la coestimulación, especialmente para la activación de los linfocitos T vírgenes, garantiza que todas las respuestas de los linfocitos T sean inducidas en los órganos linfáticos, donde se concentran las CPA profesionales, y contra microorganismos y productos microbianos, que estimulan la expresión de coestimuladores sobre las CPA.

- Las moléculas transmisoras de señales de la membrana plasmática de los linfocitos T se acumulan en microdominios de membrana especializados conocidos como balsas lipídicas. La activación de los linfocitos T a través del complejo RLT-correceptor y mediada por receptores coestimuladores inicialmente se produce en las balsas lipídicas. Durante la activación de los linfocitos T, la reorganización del citoesqueleto da lugar a una célula polarizada y las balsas confluyen para formar interfases estrechas con las CPA. Cada una de estas uniones se conoce como sinapsis inmunitaria. Las sinapsis representan puntos de señales continuas y proporcionan interfases que garantizan la especificidad de la comunicación entre los linfocitos T y las CPA.

- La unión de los RLT a los complejos péptido-CPH activa vías de transmisión de señales intracelulares que dan lugar a la producción de factores de transcripción, que activan diversos genes de los linfocitos T. La transmisión de señales intracelular se puede dividir en fenómenos de membrana, vías de transmisión de señales citoplásmicas y transcripción nuclear de genes. Los fenómenos de membrana incluyen el reclutamiento y la activación de las tirosina-cinasas de la familia Src estrechamente asociadas al RLT, la fosforilación de los constituyentes del complejo RLT (p. ej., las cadenas ζ) y el reclutamiento de tirosina-cinasas, especialmente ZAP-70, y de proteínas adaptadoras. Las vías de transmisión de señales citoplásmicas llevan a la activación de enzimas efectoras, como las cinasas ERK, JNK y PKC, y la fosfatasa calcineurina. Estas enzimas contribuyen a la activación de factores de transcripción como *NFAT, AP-1* y *NF-κB*, que actúan potenciando la expresión génica en los linfocitos T estimulados por el antígeno.

- La transmisión de señales en los linfocitos T puede estar atenuada por diversas fosfatasas, receptores inhibidores y ubicuitina ligasas E3.

Bibliografía seleccionada

Call ME, and KW Wucherpfennig. The T cell receptor: critical role of the membrane environment in receptor assembly and function. Annual Review of Immunology 23:101–125, 2005.

Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. Nature Reviews Immunology 4:336–347, 2004.

Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T cell immunity? Nature Reviews Immunology 3:609–620, 2003.

Davis DM, and ML Dustin. What is the importance of the immunological synapse? Trends in Immunology 25:323–327, 2004.

Davis SJ, and PA van der Merwe. The kinetic-segregation model: TCR triggering and beyond. Nature Immunology 7:803–809, 2006.

Dustin ML. A dynamic view of the immunological synapse. Seminars in Immunology 17:400–410, 2005.

Gallo EM, K Cante-Barrett, and GR Crabtree. Lymphocyte calcium signaling from membrane to nucleus. Nature Immunology 7:25–32, 2006.

Greenwald RJ, GJ Freeman, and AH Sharpe. The B7 family revisited. Annual Review of Immunology 23:515–548, 2005.

Hogan PG, L Chen, J Nardone, and A Rao. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. Genes and Development 17:2205–2232, 2003.

Kuhns MS, MM Davis, and KC Garcia. Deconstructing the form and function of the TCR/CD3 complex. Immunity 24:133–139, 2006.

Lanzavecchia A, and F Sallusto. Antigen decoding by T lymphocytes: from synapses to fate determination. Nature Immunology 2:487–492, 2001.

Rudolph MG, RL Stanfield, and IA Wilson. How TCRs bind MHCs, petides, and coreceptors. Annual Review of Immunology 24:419–466, 2006.

Samelson LE. Signal transduction mediated by the T cell antigen receptor: the role of adapter proteins. Annual Reviews of Immunology 20:371–394, 2002.

Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. Annual Review of Immunology 23:23–68, 2005.

Weil R and A Israel. Deciphering the pathway from the TCR to NF-Kappa B. Cell Death and Differentiation 13:826–833, 2006.

Capítulo 10

ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS B Y PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS

Características generales de las respuestas inmunitarias humorales, 215

Reconocimiento del antígeno y activación de los linfocitos B inducida por el antígeno, 218
- Transducción de señales por el complejo del receptor del antígeno de los linfocitos B, 218
- Función del receptor del complemento CR2/CD21 como correceptor de los linfocitos B, 220
- Respuestas funcionales de los linfocitos B al reconocimiento del antígeno, 221

Respuestas humorales dependientes de linfocitos T cooperadores frente a antígenos proteínicos, 222
- Secuencia de los acontecimientos en las respuestas humorales dependientes de los linfocitos T, 223
- Activación de los linfocitos T cooperadores y migración hacia el folículo, 224
- Presentación del antígeno por linfocitos B, 224
- El efecto del hapteno-transportador, 224
- Activación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T cooperadores, 226
- La reacción del centro germinal, 228
- Cambio de isotipo (clase) de las cadenas pesadas, 228
- Maduración de la afinidad: mutaciones somáticas en los genes de las Ig y selección de linfocitos B con afinidad elevada, 232
- Diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, 234
- Generación de linfocitos B de memoria y respuestas inmunitarias humorales secundarias, 236

Respuestas humorales frente a antígenos independientes de los linfocitos T, 237

Retroalimentación por anticuerpos: regulación de las respuestas inmunitarias humorales por los receptores Fc, 238

Resumen, 240

La inmunidad humoral está mediada por los anticuerpos secretados, que son producidos por células del linaje de los linfocitos B. Los anticuerpos se unen a los antígenos de microorganismos extracelulares y actúan neutralizando y eliminando estos microorganismos. La eliminación de diferentes tipos de microorganismos precisa varios mecanismos efectores, que están mediados por diferentes clases, o isotipos, de anticuerpos. Este capítulo describe los fenómenos moleculares y celulares de la respuesta inmunitaria humoral, en particular los estímulos que inducen la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B y cómo estos estímulos influyen en el tipo de anticuerpo que se produce.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS HUMORALES

Los primeros estudios de inmunidad adaptativa intentaron analizar los anticuerpos séricos producidos en respuesta a microorganismos, toxinas y antígenos modelo. Gran parte de nuestro conocimiento actual de las respuestas inmunitarias adaptativas y de las interacciones celulares que se producen durante estas respuestas procede de estudios de producción de anticuerpos. El tipo y la cantidad de anticuerpos sintetizados varían según el tipo de antígeno, la participación de los linfocitos T, los antecedentes de exposición al antígeno y la localización anatómica.

- *El proceso de activación de los linfocitos B y la generación de células productoras de anticuerpos incluyen fases secuenciales* (figura 10-1). Como se ha analizado en el capítulo 8, los linfocitos B maduros reactivos al antígeno se desarrollan a partir de precursores de la médula ósea

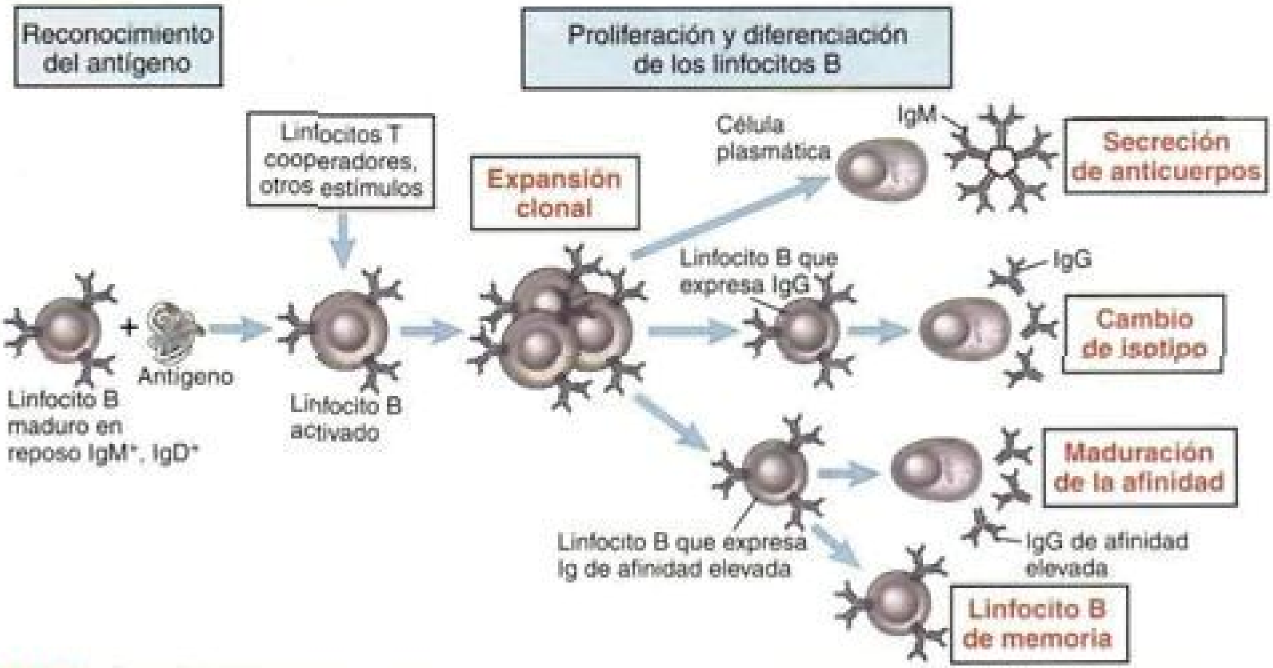

Reconocimiento del antígeno
Proliferación y diferenciación de los linfocitos B
Linfocitos T cooperadores, otros estímulos
Expansión clonal
Célula plasmática
IgM
Secreción de anticuerpos
Linfocito B que expresa IgG
IgG
Cambio de isotipo
Antígeno
Linfocito B maduro en reposo IgM⁺, IgD⁺
Linfocito B activado
Maduración de la afinidad
Linfocito B que expresa Ig de afinidad elevada
IgG de afinidad elevada
Linfocito B de memoria

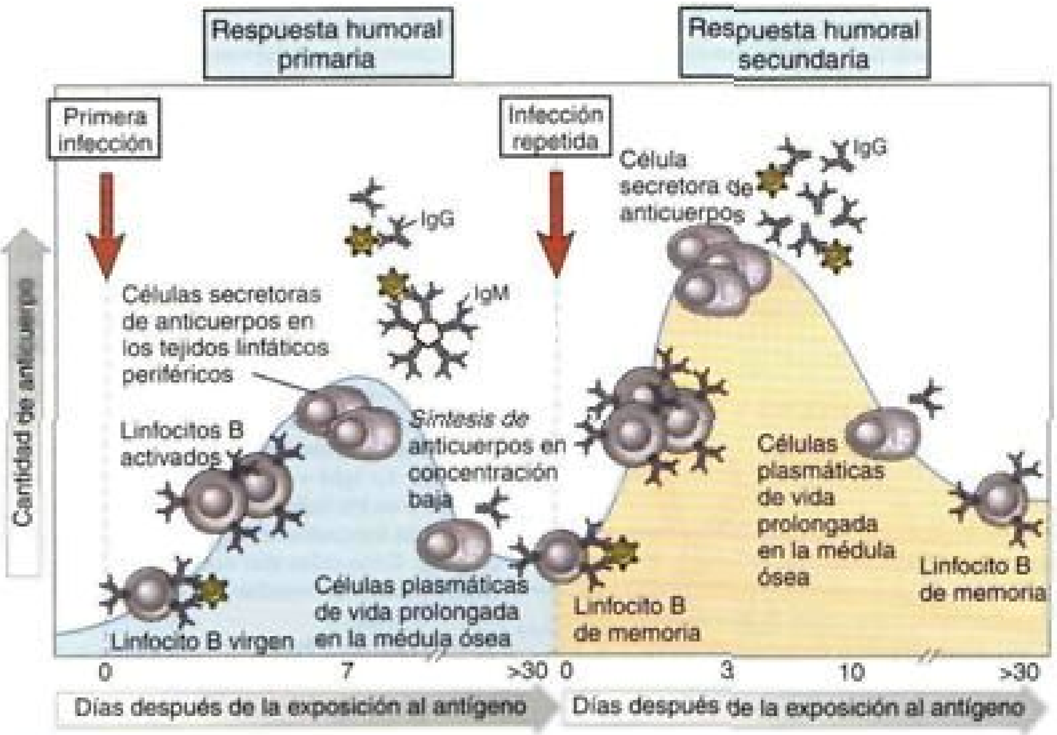
FIGURA 10-1 Fases de la respuesta inmunitaria humoral. La activación de los linfocitos B se inicia por el reconocimiento específico de los antígenos por los receptores IgD de la superficie de las células. El antígeno y otros estímulos, como los linfocitos T cooperadores, estimulan la proliferación y la diferenciación del clon de linfocitos B específicos. Los descendientes del clon pueden sintetizar IgM u otros isotipos de Ig (p. ej., IgG), pueden experimentar afinidad de la maduración o pueden persistir como linfocitos de memoria.

antes de la estimulación antigénica y pueblan los tejidos linfáticos periféricos, que son las localizaciones de la interacción con los antígenos extraños. Las respuestas inmunitarias humorales se inician por el reconocimiento de los antígenos por linfocitos B específicos para cada antígeno. El antígeno se une a los receptores del antígeno inmunoglobulina M (IgM) e IgD de la membrana de los linfocitos B vírgenes y los activa. La activación de los linfocitos B se puede producir de forma dependiente de los linfocito T o independiente de los linfocitos T, como se señala más adelante. La activación puede producir **proliferación**, que da lugar a la expansión del clon de linfocitos específicos de ese antígeno, y **diferenciación**, que da lugar a la generación de células plasmáticas que secretan activamente anticuerpos y también de linfocitos B de memoria. Algunos linfocitos B activados comienzan a producir anticuerpos distintos a IgM e IgD; este proceso se denomina cambio del isotipo (clase) de la cadena pesada. Los linfocitos B activados que producen anticuerpos que se unen a antígenos con una afinidad mucho mayor se seleccionan y se expanden preferentemente; este proceso se denomina maduración de la afinidad. En el plazo de una semana un único linfocito B puede dar lugar a aproximadamente 4000 células secretoras de anticuerpos, que producen más de 10^{12} moléculas de anticuerpo al día. Esta prodigiosa expansión es necesaria para mantener el mismo ritmo de los microorganismos en división rápida.

- ***Las respuestas humorales frente a los antígenos proteínicos precisan linfocitos T cooperadores CD4⁺ que reconocen el antígeno y tienen una función esencial en la activación de los linfocitos B.*** Por este motivo, las proteínas se clasifican como antígenos dependientes del timo o T-dependientes. El término linfocito T *cooperador* se debe a la observación de que estos linfocitos estimulan a los linfocitos B, o cooperan con ellos, para que produzcan anticuerpos.
- ***Las respuestas humorales frente a antígenos multivalentes con determinantes repetidos, como polisacáridos y lípidos, no precisan linfocitos T cooperadores específicos de antígeno.*** Por tanto, los antígenos polisacáridos y lipídicos se denominan antígenos independientes del timo o independientes de los linfocitos T (ILT).
- ***Los linfocitos B activados se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, algunas de las cuales siguen produciendo anticuerpos durante periodos prolongados, y linfocitos de memoria de vida larga.*** Las respuestas inmunitarias humorales se inician en los órganos linfáticos periféricos, como el bazo para los antígenos transportados por la sangre, los ganglios linfáticos de drenaje para los antígenos que llegan a través de la piel y otros epitelios y los tejidos linfáticos de las mucosas para algunos antígenos inhalados e ingeridos. Los anticuerpos entran en la circulación son transportados hasta la luz de los órganos mucosos y median sus efectos protectores en un lugar donde haya antígenos. Algunas células plasmáticas migran desde los órganos linfáticos periféricos hasta la médula ósea, donde viven muchos años y sintetizan concentraciones bajas de anticuerpos que proporcionan protección inmediata siempre que un microorganismo reconocido por esos anticuerpos infecte al individuo. Parte de la progenie de los linfocitos B activados puede diferenciarse en linfocitos de memoria, que ponen en marcha respuestas rápidas ante encuentros posteriores con el antígeno.
- ***El cambio de isotipo de las cadenas pesadas y la maduración de la afinidad se ven típicamente en las respuestas inmunitarias humorales dependientes de los linfocitos T frente a antígenos proteínicos.*** Como se analizará más adelante, el cambio de isotipo es estimulado por señales de los linfocitos T cooperadores, incluyendo el ligando de la molécula de membrana CD40 y citocinas, y la maduración

de la afinidad también depende de la activación de los linfocitos B por los linfocitos T. La maduración de la afinidad supone la generación de mutaciones somáticas a una frecuencia elevada en los genes V de las Ig reorganizados y la posterior selección de linfocitos B con una afinidad elevada por el antígeno original. La naturaleza de la respuesta inmunitaria humoral varía también en localizaciones anatómicas diferentes. Por ejemplo, los tejidos linfáticos de las mucosas están adaptados de forma específica para producir concentraciones elevadas de Ig en respuesta a los mismos antígenos que estimulan a otros isotipos de anticuerpos en los tejidos linfáticos no asociados a las mucosas.

- ***Las respuestas humorales primarias y secundarias frente a antígenos proteínicos difieren cualitativa y cuantitativamente*** (figura 10-2). Las respuestas primarias se deben a la activación de linfocitos B vírgenes no estimulados previamente, mientras que las secundarias se deben a la estimulación de clones expandidos de linfocitos B de memoria. Por tanto, la respuesta secundaria aparece más rápidamente que la respuesta primaria, y en la respuesta secun-


Respuesta humoral primaria
Respuesta humoral secundaria
Primera infección
Infección repetida
Cantidad de anticuerpo
Células secretoras de anticuerpos en los tejidos linfáticos periféricos
IgG
IgM
Linfocitos B activados
Síntesis de anticuerpos en concentración baja
Células plasmáticas de vida prolongada en la médula ósea
Linfocito B virgen
Célula secretora de anticuerpos
IgG
Células plasmáticas de vida prolongada en la médula ósea
Linfocito B de memoria
Linfocito B de memoria
0
7
>30
0
3
10
>30
Días después de la exposición al antígeno
Días después de la exposición al antígeno

Característica	Respuesta primaria	Respuesta secundaria
Intervalo tras la inmunización	Habitualmente 5-10 días	Habitualmente 1-3 días
Respuesta máxima	Menor	Mayor
Isotipo del anticuerpo	Habitualmente IgM >IgG	Aumento relativo de IgG y, en algunas situaciones, de IgA o IgE
Afinidad del anticuerpo	Menor afinidad media, más variable	Mayor afinidad media (maduración de la afinidad)
Inducida por	Todos los inmunógenos	Sólo antígenos proteicos
Inmunización necesaria	Dosis relativamente elevada de antígenos, de forma óptima con adyuvantes (para los antígenos proteicos)	Dosis menores de antígenos; pueden no ser necesarios los adyuvantes

FIGURA 10-2 **Respuestas inmunitarias humorales primaria y secundaria.** En una respuesta inmunitaria primaria los linfocitos B vírgenes son estimulados por el antígeno, se activan y se diferencian en células secretoras de anticuerpos que sintetizan anticuerpos específicos frente al antígeno desencadenante. Algunas de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos sobreviven en la médula ósea y siguen sintetizando anticuerpos durante periodos prolongados. Los linfocitos B de memoria de vida prolongada también se generan durante la respuesta primaria. Se desencadena una respuesta inmunitaria secundaria cuando el mismo antígeno estimula a esos linfocitos B de memoria, dando lugar a una proliferación y diferenciación más rápidas y a la producción de mayores cantidades de anticuerpos específicos que en la respuesta primaria. Las principales características de las respuestas humorales primaria y secundaria se resumen en la tabla. Estas características son típicas de las respuestas humorales dependientes de linfocitos T frente a antígenos proteínicos.

daria se sintetizan cantidades mayores de anticuerpos (véase figura 10-2). El cambio de isotipo de las cadenas pesadas y la maduración de la afinidad también aumentan con exposiciones repetidas a los antígenos proteínicos.

- ***Diferentes subconjuntos de linfocitos B responden preferentemente a diferentes tipos de antígenos.*** Los linfocitos B foliculares de los órganos linfáticos periféricos elaboran respuestas humorales frente a antígenos proteínicos, que precisan la colaboración con los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos B de la zona marginal del bazo y de otros tejidos linfáticos reconocen antígenos multivalentes, como los polisacáridos transportados por la sangre, y ponen en marcha respuestas humorales independientes de los linfocitos T. Los linfocitos B B-1 también median principalmente las respuestas independientes de los linfocitos T, aunque en los tejidos mucosos y el peritoneo.

En las secciones siguientes se va a describir cómo los antígenos inician el proceso de activación de los linfocitos B. Después se analizará la participación de los linfocitos T cooperadores en las respuestas de los linfocitos B frente a antígenos proteínicos y los mecanismos del cambio de isotipo y la maduración de la afinidad al final del capítulo. Se describirán las respuestas humorales ILT.

RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO Y ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS B INDUCIDA POR EL ANTÍGENO

La activación de los linfocitos B precisa el reconocimiento del antígeno en los tejidos linfáticos. Los linfocitos B vírgenes residen en los folículos de los órganos linfáticos periféricos (el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos de las mucosas) y circulan por ellos en busca de posibles antígenos. Los linfocitos B que entran en los folículos se denominan con frecuencia linfocitos B foliculares o linfocitos B recirculantes. La entrada en los folículos está guiada por la quimiocina CXCL13 secretada por las células dendríticas foliculares (CDF) y por las células del estroma del folículo. CXCL13 se une al receptor de quimiocinas CXCR5 de los linfocitos B recirculantes y atrae a estas células hacia los folículos. El mismo par de quimiocina-receptor también es importante durante las respuestas inmunitarias porque puede atraer linfocitos T activados hacia el folículo. Los linfocitos B foliculares vírgenes sobreviven periodos limitados hasta que entran en contacto con el antígeno (véase capítulo 3). La supervivencia de los linfocitos B foliculares puede depender de las señales procedentes del receptor de los linfocitos B (RLB) además de las aferencias procedentes de una citocina de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) llamada BAFF (factor activador de los linfocitos B de la familia del TNF; también conocida como BLyS, estimulador de los linfocitos B), que proporciona señales de maduración y supervivencia a través del receptor de BAFF. BAFF y un ligando relacionado, APRIL, puede activar también a otros dos receptores, TACI y BCMA, que participan en fases posteriores de la activación y la diferenciación de los linfocitos B (se analizarán más adelante en este capítulo). Estas citocinas son sintetizadas principalmente por las células mielocíticas del folículo y de la médula ósea.

Los antígenos entran en los órganos linfáticos secundarios a través de la sangre o la linfa, con frecuencia después de su captación por las células dendríticas (CD), y se unen a los receptores del antígeno de linfocitos B específicos. Las CD pueden interiorizar el antígeno para su presentación a los linfocitos T, aunque también pueden reciclar por separado el antígeno hacia la superficie celular de forma intacta, donde puede estar disponible para linfocitos B específicos de antígeno. El antígeno soluble también puede entrar en los folículos y ser reconocido por los linfocitos B.

La activación de los linfocitos B específicos de antígeno se inicia por la unión de un antígeno a las moléculas de IgD la membrana que, junto a las cadenas Iga e Igb asociadas, constituye el complejo receptor del antígeno de los linfocitos B maduros. El receptor del antígeno de los linfocitos B tiene dos funciones importantes en la activación de los linfocitos B. Primero, el agrupamiento de los receptores inducido por el antígeno proporciona señales bioquímicas para los linfocitos B que inician el proceso de activación. Segundo, el receptor se une al antígeno y lo interioriza en vesículas endosómicas y, si el antígeno es una proteína, se procesa para obtener péptidos que son presentados sobre la superficie de los linfocitos B para su reconocimiento por los linfocitos T cooperadores. Esta función presentadora de antígenos de los linfocitos B se analizará más adelante.

Transducción de señales por el complejo receptor del antígeno de los linfocitos B

El receptor del antígeno de los linfocitos B proporciona señales activadoras a un linfocito B cuando dos o más moléculas receptoras se aproximan, o los entrecruzan antígenos multivalentes. La IgM y la IgD de membrana, los receptores del antígeno de los linfocitos B vírgenes, tienen colas citoplásmicas cortas formadas sólo por tres aminoácidos (lisina, valina y lisina). Estas colas son demasiado pequeñas para transmitir las señales generadas por el agrupamiento de las Ig. Las

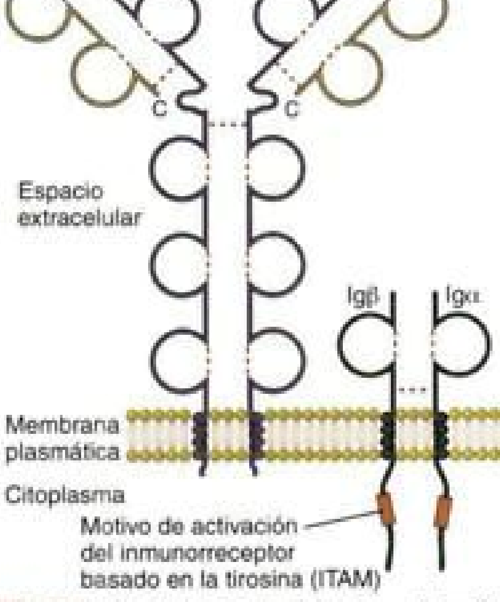

IgM
C
C
Espacio extracelular
Igβ
Igα
Membrana plasmática
Citoplasma
Motivo de activación del inmunorreceptor basado en la tirosina (ITAM)

FIGURA 10-3 Complejo receptor del antígeno de los linfocitos B. La IgM (y la IgD) de la superficie de los linfocitos B maduros se asocia a las moléculas invariables Igα e Igβ, que contienen estructuras ITAM en sus colas citoplásmicas (que median funciones de transmisión de señales). Obsérvese la similitud con el complejo del RLT (véase capítulo 7, figura 7-2).

señales mediadas por las Ig son transducidas por otras dos moléculas, denominadas Igα e Igβ, que están unidas entre sí por puentes disulfuro y se expresan en los linfocitos B asociadas de forma no covalente a las Ig de membrana (figura 10-3). Igα e Igβ también son necesarias para la expresión de superficie de las moléculas de Ig de membrana y junto a la Ig de membrana forman el **complejo del receptor de los linfocitos B (RLB)**. Así, Igα e Igβ tienen las mismas funciones en los linfocitos B que CD3 y las proteínas ζ en los linfocitos T (véase capítulo 7). Los dominios citoplásmicos de Igα e Igβ contienen estructuras tirosínicas (motivos de activación del inmunorreceptor basados en tirosina, o ITAM) que también se encuentran en CD3 y en las proteínas ζ que son necesarios para la transducción de señales. Igα e Igβ también están asociadas laxamente a tirosina cinasas de la familia Src.

Los fenómenos de transmisión de señales tempranos iniciados por el complejo del BRC son similares a los fenómenos descritos para la transmisión de señales del complejo del RLT (véase capítulo 9).

El entrecruzado de las Ig de membrana mediada por el antígeno induce la fosforilación de las tirosinas de los ITAM de Igα e Igβ.

El entrecruzado de las Ig de membrana aproxima entre sí a las cinasas de la familia Src y, al favorecer su interacción física, activa a estas enzimas, que posteriormente fosforilan las tirosinas de los ITAM. Esta fosforilación de las tirosina de los ITAM activa todos los fenómenos de transmisión de señales posteriores (figura 10-4). Los receptores Ig que se han entrecruzado entran en dominios especializados de la membrana, o balsas lipídicas, donde se pueden concentrar muchas proteínas adaptadoras y moléculas transmisoras de señales, como en los linfocitos T. Igα e Igβ están conectadas laxamente a tirosina cinasas de la familia Src, como Lyn, Fyn y Blk, y estas enzimas también están unidas por anclajes lipídicos al interior de la membrana plasmática. La fosforilación de las tirosinas de los ITAM de Igα e Igβ proporciona un sitio de anclaje para los dominios en tándem de homología a Src 2 (SH2) de la tirosina cinasa Syk. Syk es el equivalente en los linfocitos B de ZAP-70 en los linfocitos T. Syk se activa cuando se asocia a tirosinas fosforiladas de los ITAM, y ella misma puede ser fosforilada en tirosinas específicas por cinasas de la familia Src asociadas al RLB, lo que da lugar a su activación posterior.

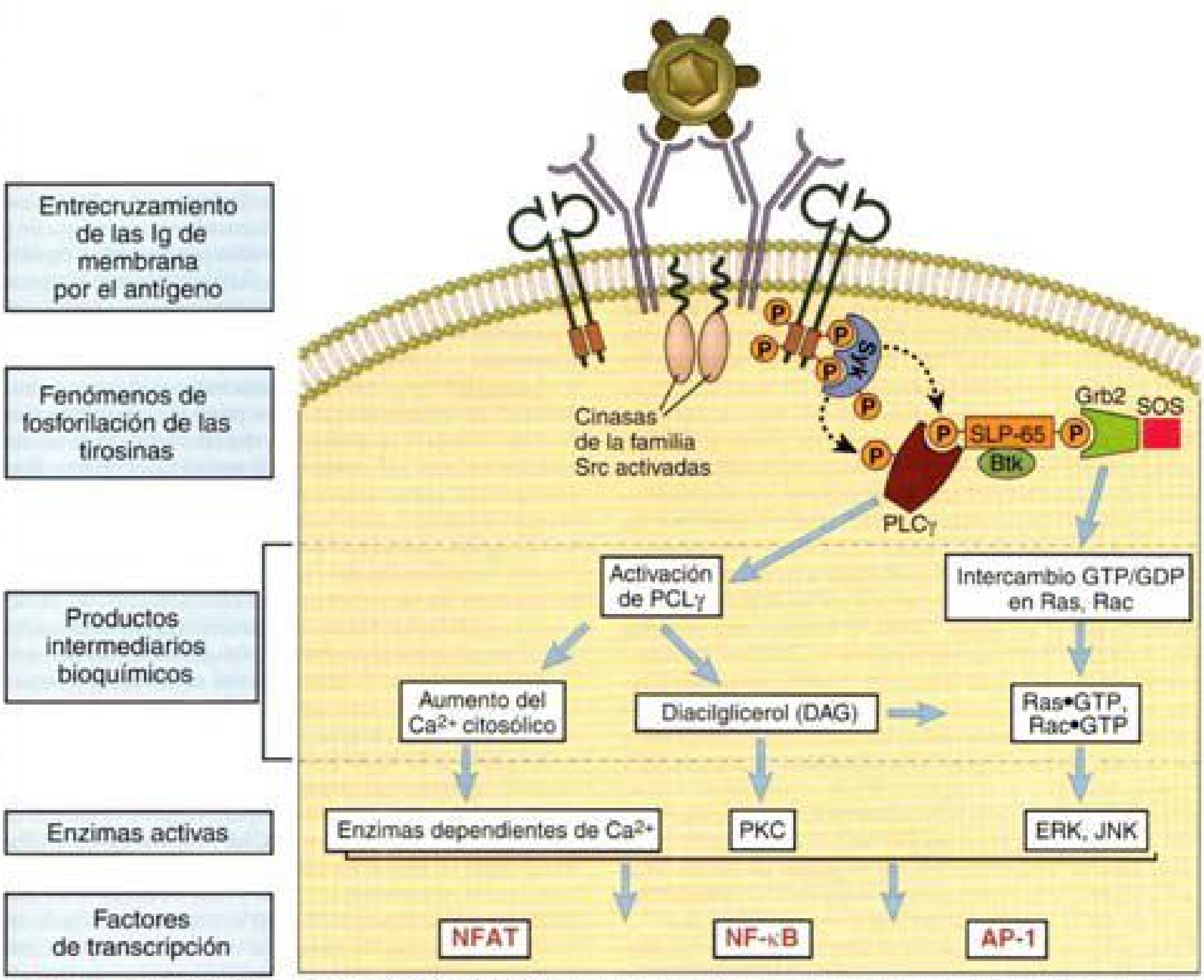

Entrecruzamiento de las Ig de membrana por el antígeno
Fenómenos de fosforilación de las tirosinas
Productos intermediarios bioquímicos
Enzimas activas
Factores de transcripción
Cinasas de la familia Src activadas
P
Syk
Grb2
SOS
SLP-65
Btk
PLCγ
Activación de PCLγ
Intercambio GTP/GDP en Ras, Rac
Aumento del Ca^{2+} citosólico
Diacilglicerol (DAG)
Ras•GTP, Rac•GTP
Enzimas dependientes de Ca^{2+}
PKC
ERK, JNK
NFAT
NF-κB
AP-1

FIGURA 10-4 Transducción de señales por el complejo RLB. El entrecruzamiento de las Ig de membrana de los linfocitos B inducida por el antígeno da lugar al agrupamiento y la activación de tirosina cinasas de la familia Src y a la fosforilación de las tirosinas de los ITAM de las colas citoplásmicas de las moléculas de Igα e Igβ. Esto da lugar al anclaje de Syk y posteriormente a fenómenos de fosforilación de las tirosinas, como se muestra. Después de estos fenómenos se producen varias cadenas de transmisión de señales, como se muestra, que dan lugar a la activación de varios factores de transcripción. Estas vías de transducción de señales son similares a las que se han descrito para los linfocitos T (capítulo 9).

- ***Syk, y otras tirosina cinasas, activan numerosas vías de transmisión de señales distales que son reguladas por proteínas adaptadoras.*** En los linfocitos B, la fosforilación por la enzima Syk activada de tirosinas críticas de proteínas adaptadoras como SLP-65 (para la fosfoproteína de 65 kD de unión a SH-2, también llamada BLNK, proteína de unión a los linfocitos B) facilita el reclutamiento hasta estas proteínas adaptadoras de otras enzimas que contienen un dominio SH2 y un dominio de unión a la fosfotirosina (PTB). Las mismas incluyen proteínas para el intercambio de nucleótidos con guanina que pueden activar por separado a Ras y Rac, la fosfolipasa Cγ y la tirosina cinasa Btk, entre otras. El reclutamiento facilita la activación de estos efectores distales, y cada uno de ellos contribuye en general a la activación de una vía de transmisión de señales diferente.
- ***La vía de la Ras-cinasa MAP (proteína cinasa activada por el mitógeno) está activada en los linfocitos B estimulados por el antígeno.*** El factor de intercambio de trifosfato de guanosina/difosfato de guanosina (GTP/GDP) Sos es incorporado al complejo SPL-65, probablemente mediante la unión de la proteína adaptadora Grb-2; la activación posterior de Ras se realiza de la misma forma que en los linfocitos T, de modo que Ras pasa de ser una forma inactiva unida a GDP a una forma activa unida a GTP (véase capítulo 9, figura 9-9). De forma paralela, la activación de las pequeñas proteínas Rac unidas a GTP puede contribuir a la activación de la vía de la cinasa MAP JNK.
- ***Una determinada fosfolipasa C (PLC) específica de fosfatidilinositol se activa en respuesta a la transmisión de señales del RLB, y esto a su vez facilita la activación de vías de transmisión de señales distales.*** (En los linfocitos B la isoforma dominante de la PLC es la isoforma γ2, mientras que los linfocitos T expresan la isoforma γ1 de la enzima, relacionada con ella.) La PLCγ2 se activa cuando se une a SLP-65 y es fosforilada por Syk y Btk. La PLC activa escinde el difosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) de la membrana para dar trifosfato de inositol (IP_3) soluble y deja diacilglicerol (DAG) en la membrana plasmática. El IP_3 moviliza calcio desde los depósitos intracelulares, dando lugar a una rápida elevación del calcio citoplásmico, que puede aumentar por la entrada de calcio desde el medio extracelular. En presencia de calcio, el DAG activa algunas isoformas de la proteína cinasa C (principalmente PKC-β en los linfocitos B), que fosforilan proteínas distales en las serina/treoninas.
- ***La activación de la PKC-β contribuye a su vez a la activación del factor nuclear κB (NF-κB) en los linfocitos B estimulados por el antígeno.*** La PKC-β fosforila una proteína denominada CARMA1, que contiene un dominio N-terminal de reclutamiento de la caspasa (CARD) que media interacciones proteína-proteína. La fosforilación de CARMA1 contribuye a su reclutamiento hacia las balsas lipídicas, la formación de un complejo entre CARMA1, Bcl10 y MALT1 (que se describió en el capítulo 9) y la consiguiente activación del complejo de la IκB-cinasa (IKK). El complejo de la IKK es crítico para la activación del NF-κB en virtud de su capacidad de fosforilar a IκB, un inhibidor de NF-κB (véase capítulo 2) y marcarlo para su degradación proteosómica. Esto libera NF-κB y permite que entre en el núcleo.
- ***Estas cadenas de transmisión de señales dan lugar en último término a la activación de factores de transcripción que inducen la expresión de genes cuyos productos son necesarios para las respuestas funcionales de los linfocitos B.*** Algunos de los factores de transcripción activados por la transducción de señales mediada por el receptor del antígeno en los linfocitos B son Fos (distal a la activación de Ras y ERK), JunB (distal a la activación de Rac y JNK) y NF-κB (distal a la activación de Btk, PLCγ2 y PKC-β). Diversos factores de transcripción, muchos de los cuales no se mencionan aquí, participan en la estimulación de la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B.

Igual que con los linfocitos T, nuestro conocimiento de las vías de transmisión de señales inducidas por el antígeno en los linfocitos B y sus vínculos con las respuestas funcionales posteriores es incompleto. Hemos descrito algunas de estas vías para ilustrar las características principales, pero otras pueden tener funciones importantes en la activación de los linfocitos B. Las mismas vías de transmisión de señales son utilizadas por la IgM y la IgD de la membrana de los linfocitos B vírgenes y por la IgG, la IgA y la IgE en los linfocitos B que han experimentado cambios de isotipo, porque todos estos isotipos de membrana se asocian a Igα e Igβ. Además, otras moléculas de superficie, como los receptores de las proteínas del complemento y los receptores de Fc, potencian o inhiben las señales transducidas por los receptores del antígeno, como se analizará en breve.

Función del receptor del complemento CR2/CD21 como correceptor de los linfocitos B

La activación de los linfocitos B es potenciada por señales procedentes de las proteínas del complemento y por el complejo del correceptor CD21, que enlazan la inmunidad innata con la respuesta inmunitaria humoral adaptativa. El sistema del complemento está formado por un grupo de proteínas plasmáticas que son activadas por la unión a moléculas de anticuerpo que forman un complejo con un antígeno (la vía clásica) o uniéndose directamente a algunos polisacáridos y superficies microbianas en ausencia de anticuerpos (las vías alternativa y de la lectina) (véase capítulo 14). De esta forma, los polisacáridos y otros antígenos independientes de los linfocitos T de los microorganismos pueden activar directamente al sistema del complemento, durante las respuestas inmunitarias innatas. Los antígenos proteínicos (y de otro tipo) se pueden unir a anticuerpos preexistentes o a anticuerpos producidos en las primeras fases de la respuesta, y estos complejos antígeno-anticuerpo activan el complemento por la vía clásica. La activación del complemento da lugar a la escisión proteolítica de las proteínas del complemento. El principal componente del sistema es una proteína denominada C3, y su escisión da lugar a la producción de una molécula denominada C3b, que se une covalentemente al microorganismo o al complejo antígeno-anticuerpo. C3b es degradada posteriormente para dar un fragmento denominado C3d, que permanece unido a la superficie del microorganismo. Los linfocitos B expresan un receptor para C3d que se denomina receptor del complemento de tipo 2 (CR2, o CD21). El complejo de C3d y un antígeno o C3d y un complejo antígeno-anticuerpo se une a los linfocitos B, de modo que la Ig de membrana reconoce el antígeno y CR2 reconoce a la molécula de C3d unida (figura 10-5). CR2 se expresa en los linfocitos B maduros en forma de complejo con otras dos proteínas de membrana, CD19 y CD81 (también denominado TAPA-1). El complejo CD2-CD19-CD81 se denomina con frecuencia complejo del correceptor de los linfocitos B porque CR2 se une a antígenos mediante el C3d unido al mismo tiempo que la Ig de membrana se une directamente al antígeno. La unión de C3d

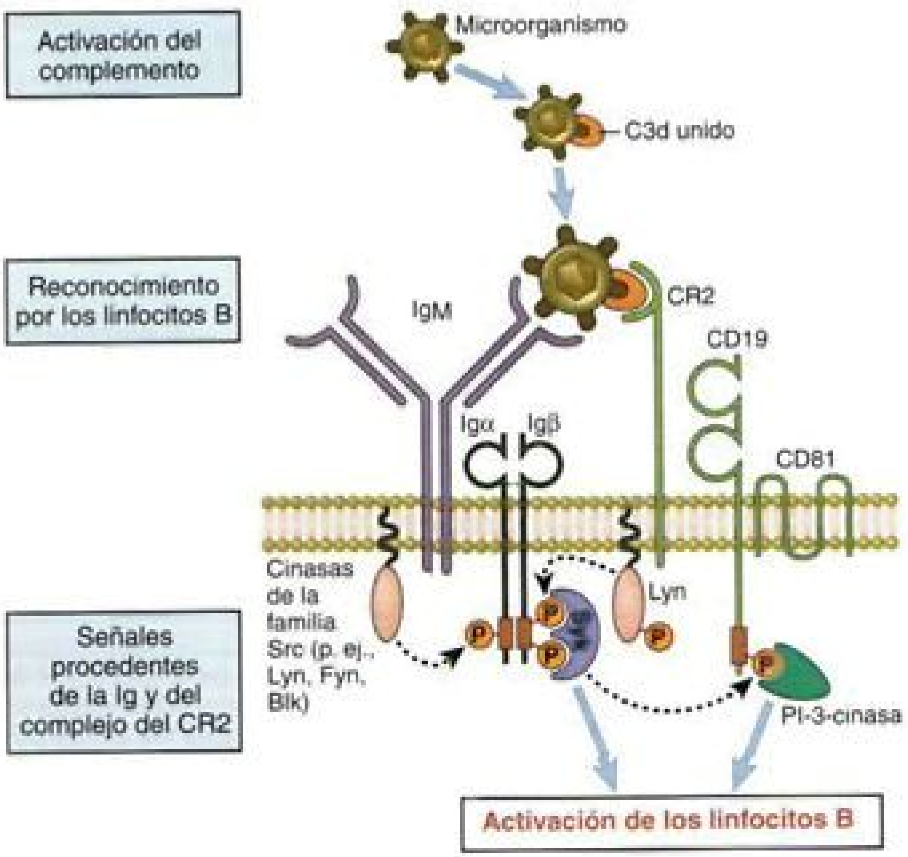

Activación del complemento
Microorganismo
C3d unido
Reconocimiento por los linfocitos B
IgM
CR2
CD19
Igα
Igβ
CD81
Cinasas de la familia Src (p. ej., Lyn, Fyn, Blk)
Lyn
P
Syk
Señales procedentes de la Ig y del complejo del CR2
PI-3-cinasa
Activación de los linfocitos B

FIGURA 10-5 Función del complemento en la activación de los linfocitos B. Los linfocitos B expresan un complejo de receptor del complemento, CR2, CD19 y CD81. Los antígenos microbianos que se han unido al fragmento del complemento C3d se pueden unir simultáneamente tanto a la molécula de CR2 como a la Ig de membrana sobre la superficie de un linfocito B. Esto da lugar al inicio de cadenas de transmisión de señales tanto desde el *complejo RLB como desde el complejo de* CR2, debido a lo cual la respuesta a los complejos C3d-antígeno está muy aumentada en comparación con la respuesta al antígeno solo.

al receptor del complemento de linfocito B aproxima CD19 a las cinasas asociadas al RLB, y la cola citoplásmica de CD19 es fosforilada rápidamente en las tirosinas. La fosforilación de la cola de CD19 da lugar al reclutamiento eficiente de Lyn, una cinasa de la familia Src, que puede amplificar la transmisión de señales del RLB potenciando mucho la fosforilación de las tirosinas de los ITAM de Igα e Igβ. El CD19 fosforilado también activa a otras vías de transmisión de señales, sobre todo una que depende de la enzima PI-3-cinasa, que a su vez amplifica más las vías de transmisión de señales iniciadas por la unión del antígeno a las Ig de membrana. La PI-3-cinasa potencia la activación de Btk y de PLCγ2 facilitando su unión al PIP_3 de la cara interna de la membrana plasmática. El resultado neto de la activación del correceptor es que se amplifica mucho la respuesta del linfocito B estimulado por el antígeno.

La importancia del sistema del complemento en las respuestas inmunitarias humorales se ha establecido por varios experimentos.

- Si C3d se une covalentemente a un antígeno proteínico, el antígeno modificado es aproximadamente 1000 veces más inmunógeno que el antígeno original.
- La inactivación de los genes C3, CR2 o CD19 en los ratones da lugar a defectos de la producción de anticuerpos.

Aunque el C3d unido al antígeno se une a CD21 y potencia la transmisión de señales del RLB de forma similar a como los correceptores CD4 y CD8 potencian la transmisión de señales del RLT, a veces se ha considerado que Cd es una «segunda señal» para la activación de los linfocitos B porque garantiza que las respuestas de los linfocitos B tengan mayor probabilidad de producirse cuando se establezca contacto con los microorganismos y los antígenos que activan el complemento. Sin embargo, es más útil considerar a CD21 como parte de la «señal uno» porque contribuye principalmente a la intensidad de la señal del receptor del antígeno. Las «segundas señales» para la activación de los linfocitos B que reflejan la coestimulación independiente del receptor del antígeno, inducidas directa o indirectamente por la presencia de patógenos, proceden de CD40 y de receptores de tipo *toll* (RTT), como se analizará más adelante. La participación del complemento en la activación de los linfocitos B constituye un mecanismo de amplificación de las respuestas inmunitarias humorales porque los anticuerpos pueden activar al complemento y de esta forma contribuir a una mayor estimulación de los linfocitos B. Como se verá más adelante, el sistema del complemento potencia la producción de anticuerpos no sólo por la activación de los linfocitos B mediada por CR2, sino también favoreciendo la presentación de antígenos en los centros germinales.

Respuestas funcionales de los linfocitos B al reconocimiento del antígeno

Los primeros fenómenos celulares que son inducidos por entrecruzamiento de complejos RLB mediada por el antígeno inician la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y preparan a los linfocitos para las posteriores interacciones con los linfocitos T cooperadores (figura 10-6). El reconocimiento del antígeno estimula la entrada en la fase G1 del ciclo celular de los linfocitos previamente en reposo, acompañado de aumento del tamaño celular, del ARN citoplásmico y de los orgánulos biosintéticos, como los ribosomas. La supervivencia de los linfocitos B aumenta como consecuencia de la inducción de varios genes antiapoptósicos. Los linfocitos B

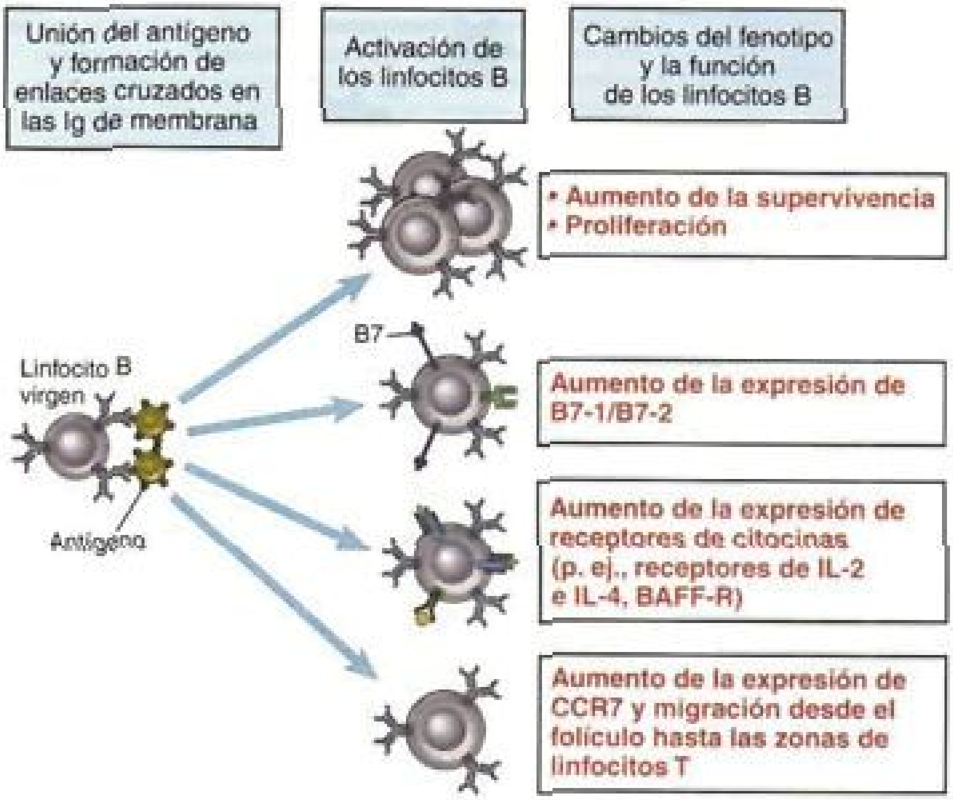

Unión del antígeno y formación de enlaces cruzados en las Ig de membrana
Activación de los linfocitos B
Cambios del fenotipo y la función de los linfocitos B
Linfocito B virgen
Antígeno
B7
• Aumento de la supervivencia
• Proliferación
Aumento de la expresión de B7-1/B7-2
Aumento de la expresión de receptores de citocinas (p. ej., receptores de IL-2 e IL-4, BAFF-R)
Aumento de la expresión de CCR7 y migración desde el folículo hasta las zonas de linfocitos T

FIGURA 10-6 Respuestas funcionales inducidas por la formación de enlaces cruzados en el complejo RLB mediada por el antígeno. La formación de enlaces cruzados del receptor del antígeno de los linfocitos B mediada por el antígeno induce varias respuestas celulares, como mitosis, expresión de nuevas moléculas de superficie (incluyendo coestimuladores y receptores de citocinas), y alteración de la migración de los linfocitos como consecuencia de la expresión de CCR7.

activados también muestran niveles bajos de proliferación y secreción de anticuerpos. Como se verá más adelante, aunque se puede aumentar la proliferación y la secreción de Ig sin la cooperación de los linfocitos T, son potenciadas por señales procedentes de los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos B activados muestran un aumento de la expresión de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase II y de coestimuladores, primero B7-2 (CD86) y posteriormente B7-1 (CD80), debido a lo cual los linfocitos B estimulados por el antígeno son activadores más eficientes de los linfocitos T cooperadores que los linfocitos B vírgenes. También aumenta la expresión de receptores para diversas citocinas derivadas de los linfocitos T, lo que permite que los linfocitos B específicos de antígeno respondan a la cooperación de los linfocitos T. Al mismo tiempo, los linfocitos B modifican su expresión de receptores de quimiocinas, lo que les permite migrar hacia los linfocitos T cooperadores e interactuar con ellos (se describe con más detalle a continuación).

La importancia de la transmisión de señales por el complejo RLB para las respuestas posteriores de los linfocitos puede variar según la naturaleza del antígeno. La mayoría de los antígenos ILT, como los polisacáridos y los glucolípidos o proteínas asociados a la membrana, muestra múltiples epítopos idénticos en una matriz polivalente en cada molécula o sobre una superficie celular. Por tanto, estos antígenos entrecruzan de forma eficaz los receptores del antígeno de los linfocitos B e inician respuestas aun cuando no sean reconocidos por los linfocitos T cooperadores. Por el contrario, muchos antígenos proteínicos globulares que aparecen de forma natural tienen sólo una copia de cada epítopo por molécula. Por tanto, estos antígenos proteínicos no se pueden unir simultáneamente a dos moléculas de Ig y entrecruzarlas, y su capacidad de activar el RLB puede ser escasa. Sin embargo, algunos antígenos proteínicos pueden ser presentados como series multivalentes sobre las superficies celulares, o si son agregados por los anticuerpos. Independientemente de la intensidad de la activación del RLB, los antígenos proteínicos son interiorizados por el RLB y reclutan la cooperación de los linfocitos T, y los linfocitos T cooperadores y sus productos son potentes estimuladores de la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B. Por tanto, los antígenos proteínicos pueden tener que iniciar señales mínimas por el complejo RLB para inducir respuestas inmunitarias humorales. En estas respuestas, una función importante de las Ig de membrana es unirse al antígeno e interiorizado para su posterior presentación a los linfocitos T cooperadores, como se describe más adelante.

RESPUESTAS HUMORALES DEPENDIENTES DE LINFOCITOS T COOPERADORES FRENTE A ANTÍGENOS PROTEÍNICOS

Las respuestas humorales frente a los antígenos proteínicos precisan el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T cooperadores y la cooperación entre los linfocitos B y T específicos de antígeno. La función cooperadora de los linfocitos T se descubrió en experimentos realizados a finales de los años sesenta, incluso antes de que se estableciera la clasificación de los linfocitos en los subconjuntos de linfocitos T y B. Estudios posteriores establecieron que la mayoría de los linfocitos T cooperadores son $CD4^+CD8^-$ y reconocen antígenos peptídicos presentados por moléculas del CPH de la clase II.

- Si se administraban células de la médula ósea (que contienen linfocitos B maduros, pero no linfocitos T maduros) y se inmunizaba a ratones irradiados, no se producían anticuerpos específicos, aunque la transferencia de linfocitos B y los timocitos (una fuente de linfocitos T maduros) daba lugar a la producción de anticuerpos después de la inmunización.

- Los linfocitos B purificados proliferan y se diferencian *in vitro* en respuesta a antígenos proteínicos sólo si también hay linfocitos T cooperadores.
- Los seres humanos o los ratones con inactivación génica con reducción del número de linfocitos T CD4⁺, o los ratones tratados con un anticuerpo *anti-CD4* que elimina los linfocitos, muestran respuestas humorales defectuosas frente a antígenos proteínicos.

Los linfocitos T cooperadores estimulan la expansión clonal de los linfocitos B, el cambio de isotipo, la maduración de la afinidad y la diferenciación de linfocitos B de memoria (véase figura 10-1). Las diferentes fases de la activación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T se producen en diferentes regiones anatómicas de los órganos linfáticos periféricos (figura 10-7). La fase temprana se produce en el límite entre las zonas ricas en linfocitos T y los folículos primarios y da lugar a la proliferación de los linfocitos B, la secreción inicial de anticuerpos y algún cambio de isotipo (clase). La fase tardía de las respuestas inmunitarias humorales dependientes de los linfocitos T se produce en el microentorno especializado de los centros germinales dentro del folículo linfático y da lugar a maduración de la afinidad, la generación de linfocitos B de memoria y un cambio de isotipo mucho mayor. A continuación se describen los detalles moleculares y anatómicos de los fenómenos tempranos y tardíos de la respuesta de los linfocitos B dependientes de los linfocitos T.

Secuencia de los acontecimientos en las respuestas humorales dependientes de los linfocitos T

Los antígenos proteínicos son reconocidos por linfocitos B y T específicos en los órganos linfáticos periféricos, y las poblaciones celulares activadas se juntan en estos órganos *para iniciar las respuestas inmunitarias humorales. La* interacción entre los linfocitos T cooperadores y los linfocitos B se inicia por el reconocimiento de los antígenos proteínicos. La secuencia de los fenómenos que dan lugar a la interacción de los linfocitos T cooperadores con los linfocitos B, y los episodios posteriores que dirigen la diferenciación adicional de los linfocitos B, se enumeran a continuación:

1. El antígeno es captado por las células dendríticas (CD) y es presentado a los linfocitos T cooperadores.
2. Los linfocitos T cooperadores son activados, y se les induce para que expresen proteínas de membrana (CD40L) y citocinas.
3. Los linfocitos T cooperadores activados reciben instrucciones para migrar hacia el folículo siguiendo un gradiente de quimiocinas.
4. Los linfocitos B son activados por antígenos que pueden estar en forma soluble o ser presentados por las CD.
5. Los linfocitos B procesan y presentan el antígeno, alteran su perfil de receptores de quimiocinas de la superficie celular y migran hacia la zona de los linfocitos T.

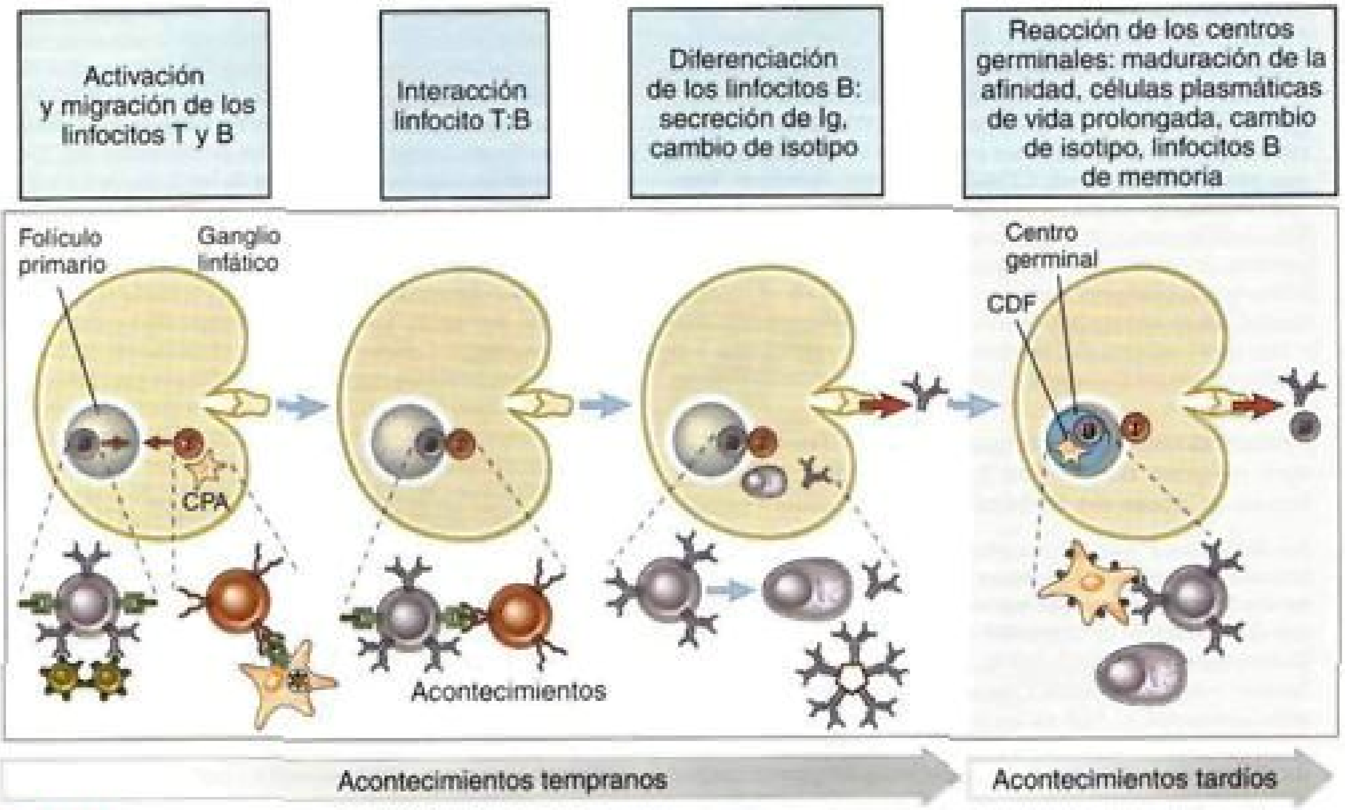

Activación y migración de los linfocitos T y B
Interacción linfocito T:B
Diferenciación de los linfocitos B: secreción de Ig, cambio de isotipo
Reacción de los centros germinales: maduración de la afinidad, células plasmáticas de vida prolongada, cambio de isotipo, linfocitos B de memoria
Folículo primario
Ganglio linfático
CPA
Centro germinal
CDF
Acontecimientos
Acontecimientos tempranos
Acontecimientos tardíos

FIGURA 10-7 Acontecimientos tempranos y tardíos en las respuestas inmunitarias humorales frente a antígenos proteínicos dependientes de los linfocitos T. Las respuestas inmunitarias se inician por el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos B y los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos activados migran unos hacia otros e interactúan, dando lugar a la proliferación de los linfocitos B, la diferenciación en células secretoras de anticuerpos y el cambio de isotipo temprano. Los fenómenos tardíos se producen en los centros germinales e incluyen la maduración de la afinidad de la respuesta y un cambio de isotipo adicional, y la generación de linfocitos B de memoria.

6. Los linfocitos T y B interactúan en la interfase T-B, y los linfocitos B son activados por CD40L y citocinas.
7. Se forman pequeños focos extrafoliculares de linfocitos B en zonas de linfocitos T, y se produce algún cambio de isotipo y secreción de Ig.
8. Los linfocitos B activados migran de nuevo hacia el folículo. Los centros germinales se forman dentro de los folículos y son la localización de un extenso cambio de isotipo, la mutación somática, los fenómenos de selección que dan lugar a la maduración de la afinidad y la generación de los linfocitos B de memoria.
9. Las células plasmáticas de vida prolongada se generan a partir de linfocitos activados en la reacción del centro germinativo, y algunas de estas células plasmáticas con diferenciación terminal migran hacia la médula ósea.

En los apartados siguientes se describen con cierto detalle todos estos pasos.

Activación de los linfocitos T cooperadores y migración hacia el folículo

Incluso después de que los linfocitos B y T respondan al antígeno, son relativamente poco frecuentes en los órganos linfáticos y se deben aproximar para aumentar la posibilidad de que interactúen físicamente linfocitos B y T específicos de antígeno (figura 10-8). La frecuencia de linfocitos B o linfocitos T vírgenes específicos para un epítopo dado de un antígeno es tan baja como de 1 de cada 10^5 a 10^6. Las células que acceden inicialmente y con más facilidad a los antígenos proteínicos son las CD. Estas células presentan péptidos procedentes de antígenos proteínicos y las muestran sobre moléculas del CPH de la clase II a linfocitos T CD4$^+$ vírgenes. Los ligandos del RLT también inducen a las CD a que expresen B7-1 y B7-2, y de esta forma proporcionan segundas señales para la activación de los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos T que han sido activados por las CD son inducidos para que proliferen, expresen CD40L y secreten citocinas. También alteran su perfil de receptores de quimiocinas, inhibiendo el receptor de quimiocinas CR7 y aumentando la expresión de CXCR5, y en consecuencia salen de la zona de linfocitos T y migran hacia el folículo. CXCL13, el ligando de CXCR5, es secretado por las células dendríticas foliculares y por otras células del estroma folicular y contribuye a la migración de los linfocitos T CD4$^+$ activados hacia el folículo.

Presentación del antígeno por linfocitos B que migran desde los linfocitos B hacia la zona de linfocitos T

Los linfocitos B que entran en contacto con el antígeno son activados inicialmente a través del RLB, interiorizan el antígeno y lo presentan sobre moléculas del CPH de la clase II y alteran su patrón de expresión de receptores de quimiocinas de modo que se dirigen hacia la zona de linfocitos T para interactuar con los linfocitos T cooperadores específicos de antígeno activados. El RLB es un receptor con afinidad elevada que puede interiorizar de forma eficiente el antígeno unido mediante endocitosis mediada por el receptor y transferirlo al compartimento endosómico, donde las proteínas se procesan y los péptidos se unen a moléculas del CPH de la clase II (figura 10-9). Los escasos linfocitos B específicos de antígeno que reconocen un determinante de linfocitos B o un epítopo sobre el antígeno proteínico (que podría ser una forma específica de la proteína o incluso una molécula pequeña unida) pueden recibir algunas señales del RLB, aunque también captarán específicamente mediante endocitosis el antígeno, y lo procesarán y lo presentarán de una manera dependiente del CPH de la clase II a los linfocitos T cooperadores activados.

Varias «segundas señales» permiten que un linfocito B que responde a un antígeno proteínico discrimine entre un antígeno potencialmente inocuo y uno peligroso. Primero, la cooperación de los linfocitos T sólo procederá de linfocitos T que hayan respondido a CD activadas que expresen B7, que a su vez son inducidos típicamente por la ocupación de los RLT por productos microbianos (véase capítulo 2). Segundo, los linfocitos B también detectan directamente la presencia de patógenos al ser activados por ligandos de uno o más RLT, como RLT4, RLT 5 o RLT 9, todos los cuales son expresados por los linfocitos B. Los linfocitos B activados por el antígeno inhiben a CXCR5, el receptor de quimiocinas que los mantiene en los folículos, y son inducidos para que expresen CCR7. En consecuencia, se dirigen hacia la interfase T-B y la zona de los linfocitos T. Por supuesto, esta es la imagen especular de la modificación de la migración que muestran los linfocitos T CD4$^+$ activados.

En cualquier respuesta inmunitaria humoral se activan preferentemente los linfocitos B específicos del antígeno que inician la respuesta, en comparación con los linfocitos que no son específicos del antígeno. Hay varios motivos para esto. Primero, sólo los linfocitos B que expresan moléculas de Ig de membrana que se unen específicamente al antígeno reciben las señales que inician la activación de los linfocitos B. Segundo, los linfocitos B son capaces de presentar el antígeno que reconocen a concentraciones 10^3-10^4 menores de los antígenos para los cuales no expresan receptores específicos (en cuyo caso el antígeno es interiorizado con mucha menos eficiencia mediante pinocitosis en fase líquida) porque la endocitosis mediada por el receptor a través del RLB es muy eficiente. Tercero, los linfocitos B de los conjugados linfocito T-linfocito B están expuestos a señales procedentes de CD40L y de otras moléculas de la superficie de los linfocitos T y a concentraciones locales muy elevadas de citocinas derivadas de los linfocitos T, en parte debido a la formación de sinapsis inmunitarias entre linfocitos T y B específicos y a la liberación vectorial de citocinas de los linfocitos T hacia la hendidura sináptica. Por tanto, los linfocitos B específicos de antígeno son los receptores preferentes de la cooperación de los linfocitos T, y son estimulados para que proliferen y se diferencien. Los anticuerpos que se secretan posteriormente con frecuencia son específicos de determinantes tridimensionales del antígeno porque la Ig de membrana de los linfocitos B es capaz de unirse a epítopos tridimensionales de antígenos originales. Esta característica del reconocimiento del antígeno por los linfocitos B determina la fina especificidad de la respuesta humoral y es independiente del hecho de que los linfocitos T cooperadores reconocen sólo epítopos lineales de péptidos procesados. De hecho, un único linfocito B específico para un epítopo original se puede unir y endocitar a una proteína y puede presentar múltiples péptidos diferentes que forman complejos con moléculas del CPH de la clase II a diferentes linfocitos T cooperadores, aunque la respuesta humoral resultante sigue siendo específica para la proteína original.

El efecto del hapteno-transportador

Los principios que se han señalado para la cooperación entre linfocitos T y B proporcionan la base para comprender un fe-

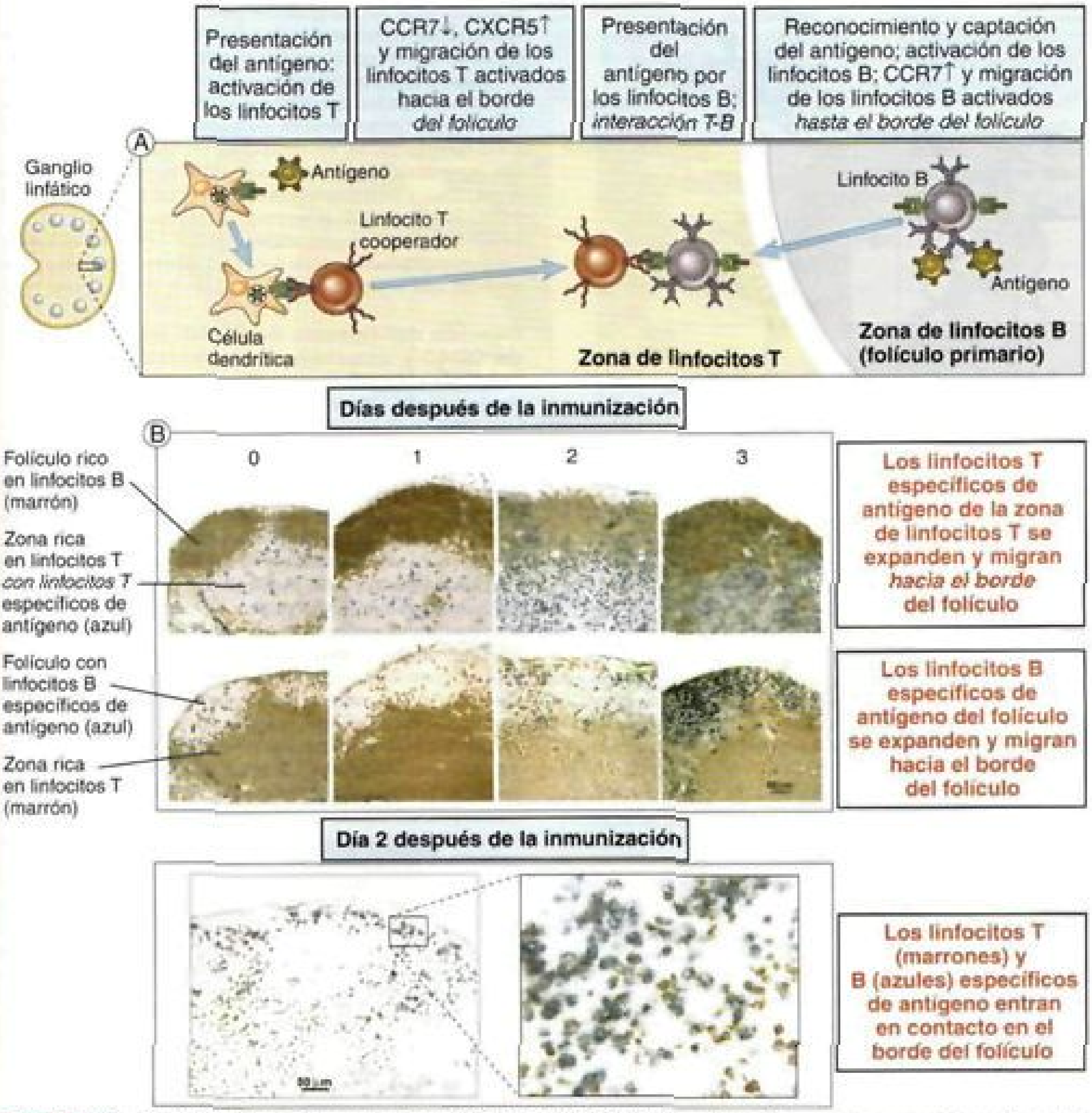

Presentación del antígeno: activación de los linfocitos T
CCR7↓, CXCR5↑ y migración de los linfocitos T activados hacia el borde *del folículo*
Presentación del antígeno por los linfocitos B; *interacción T-B*
Reconocimiento y captación del antígeno; activación de los linfocitos B; CCR7↑ y migración de los linfocitos B activados *hasta el borde del folículo*
A
Ganglio linfático
Antígeno
Linfocito T cooperador
Célula dendrítica
Zona de linfocitos T
Linfocito B
Antígeno
Zona de linfocitos B (folículo primario)
Días después de la inmunización
B
0
1
2
3
Folículo rico en linfocitos B (marrón)
Zona rica en linfocitos T *con linfocitos T* específicos de antígeno (azul)
Folículo con linfocitos B específicos de antígeno (azul)
Zona rica en linfocitos T (marrón)
Los linfocitos T específicos de antígeno de la zona de linfocitos T se expanden y migran *hacia el borde* del folículo
Los linfocitos B específicos de antígeno del folículo se expanden y migran hacia el borde del folículo
Día 2 después de la inmunización
50 µm
Los linfocitos T (marrones) y B (azules) específicos de antígeno entran en contacto en el borde del folículo

FIGURA 10-8 **Migración e interacciones de los linfocitos B con los linfocitos T cooperadores. A.** Se muestra esquemáticamente el inicio de las respuestas inmunitarias humorales frente a los antígenos proteínicos en los ganglios linfáticos. Los linfocitos T cooperadores y los linfocitos B activados por el antígeno se mueven los unos hacia los otros y establecen contacto cerca del borde de los folículos primarios. En esta localización, el linfocito B presenta el antígeno al linfocito T y el linfocito B recibe señales activadoras del linfocito T. **B.** Se muestra un análisis inmunohistoquímico de las interacciones entre los linfocitos T y B dependientes del antígeno en un ganglio linfático. En este experimento, se transfirieron de forma adoptiva a ratones normales linfocitos T que expresaban un RLT específico para el antígeno proteínico ovoalbúmina y linfocitos B específicos para la proteína lisozima del huevo de gallina, y se inmunizó a los ratones con un conjugado de ovoalbúmina-lisozima de huevo de gallina. (Los linfocitos T y B se obtuvieron a partir de ratones con RLT e Ig transgénicos, respectivamente. Véase en el Apéndice III la descripción de ratones con el receptor del antígeno transgénico.) Las localizaciones de los linfocitos T y B específicos de antígeno en los ganglios linfáticos de drenaje se siguieron después de la inmunización mediante la utilización de anticuerpos específicos para las poblaciones celulares e inmunohistoquímica de dos colores. (Adaptado con autorización de Garside P, E Ingulli, RR Merica, JG Johnson, RJ Noell, and MK Jenkins. Visualization of specific B and T lymphocyte interactions in the lymph node. Science 281:96–99, 1998. Copyright 1998, AAAS.)

nómeno llamado **efecto del hapteno-transportador.** El análisis de las respuestas humorales frente a conjugados de hapteno-transportador se encuentra entre los primeros métodos que demostraron cómo la presentación del antígeno por los linfocitos B contribuye a la aparición de respuestas inmunitarias humorales. Los haptenos, como dinitrofenol, son productos químicos pequeños que se pueden unir a anticuerpos específicos pero que no son inmunógenos en sí mismos. Sin

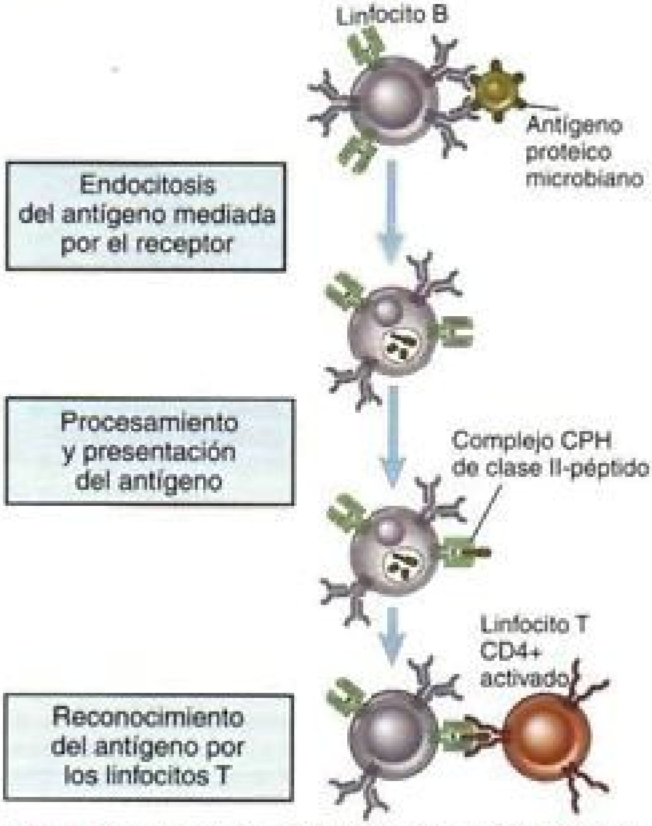

Linfocito B
Antígeno proteico microbiano
Endocitosis del antígeno mediada por el receptor
Procesamiento y presentación del antígeno
Complejo CPH de clase II-péptido
Linfocito T CD4+ activado
Reconocimiento del antígeno por los linfocitos T

FIGURA 10-9 Presentación del antígeno por los linfocitos B a los linfocitos T cooperadores activados. Los antígenos proteínicos unidos a las Ig de membrana son endocitados y procesados, y los fragmentos peptídicos se presentan asociados a moléculas del CPH de la clase II. Los linfocitos T cooperadores activados reconocen los complejos CPH-péptido y después estimulan las respuestas de los linfocitos B. Los linfocitos B activados también expresan coestimuladores (no se muestran) que potencian las respuestas de los linfocitos T cooperadores.

embargo, si los haptenos se acoplan a proteínas, que actúan como transportadores, los conjugados son capaces de inducir respuestas humorales frente a los haptenos. Hay tres características importantes de las respuestas humorales contra el hapteno frente a los conjugados hapteno-proteína. Primero, estas respuestas precisan tanto linfocitos B específicos del hapteno como linfocitos T cooperadores específicos de la proteína (transportador). Segundo, para estimular una respuesta, las porciones del hapteno y del transportador tienen que estar unidas físicamente y no se pueden administrar por separado. Tercero, la interacción está restringida por el CPH de la clase II (es decir, los linfocitos T cooperadores cooperan sólo con linfocitos B que expresan moléculas de la CPH de la clase II reconocidas como propias por los linfocitos T). Todas estas características de las respuestas humorales frente a los conjugados hapteno-proteína se pueden explicar por las funciones presentadoras de antígeno de los linfocitos B. Los linfocitos B específicos de hapteno se unen al antígeno mediante el determinante del hapteno, captan mediante endocitosis el conjugado hapteno-transportador y presentan a los linfocitos T cooperadores específicos del portador los péptidos derivados de la proteína transportadora (figura 10-10). Así, los linfocitos que cooperan reconocen diferentes epítopos del mismo antígeno complejo. El hapteno es responsable de la captación eficiente del transportador, lo que explica por qué el hapteno y el transportador deben estar unidos físicamente. El requisito de la presentación del antígeno mediada por el CPH para la activación de los linfocitos T es responsable de la restricción por el CPH de las interacciones entre los linfocitos T y B.

Las características de las respuestas humorales provocadas por los conjugados hapteno-transportador se aplican a todos los antígenos proteínicos en los que un determinante intrínseco, habitualmente un determinante tridimensional original, es reconocido por los linfocitos B (y, por tanto, es análogo al hapteno) y otro determinante, en forma de péptido lineal asociado a la clase II, es reconocido por los linfocitos T cooperadores (y es análogo al transportador). El efecto del hapteno-transportador es la base del desarrollo de las **vacunas conjugadas**, que se analizan más adelante en este capítulo.

Función del ligando de CD40: interacciones de CD40 y citocinas en la activación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T cooperadores

Los linfocitos T cooperadores activados por el antígeno y por la coestimulación por B7 expresan una molécula de superficie denominadas ligando de CD40 (CD40L), que se une a su receptor, CD40, en los linfocitos B que presentan el antígeno, y esta interacción estimula la proliferación de los linfocitos B y tanto la diferenciación temprana como la formación de centros germinales (figura 10-11). **CD40** es un miembro de la familia del receptor del TNF. **CD40L** (CD154) es una proteína trimérica de la membrana de los linfocitos T que es homóloga estructuralmente al TNF y al ligando de Fas. CD40 se expresa de forma constitutiva en los linfocitos B y CD40L se expresa en la superficie de los linfocitos T cooperadores después de su activación por el antígeno y por los coestimuladores. Cuando estos linfocitos T cooperadores activados se unen a los linfocitos B presentadores de antígeno, CD40L interactúa con el CD40 de la superficie del

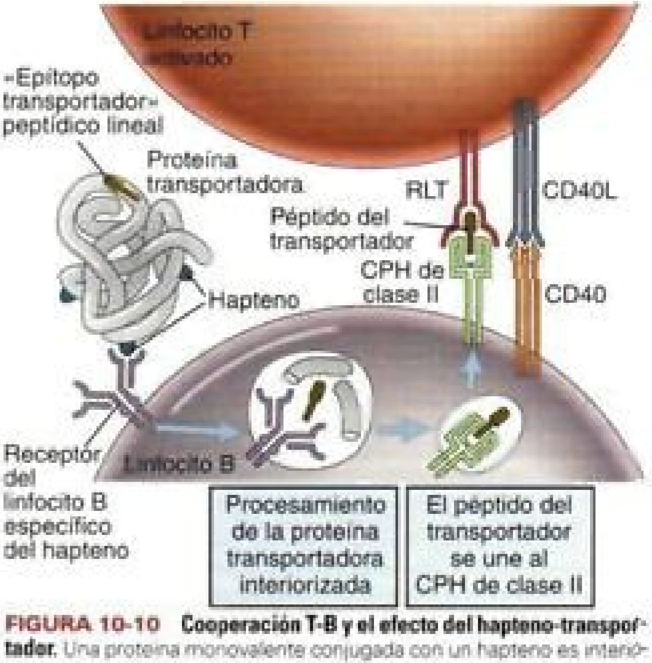

Linfocito T activado
«Epítopo transportador» peptídico lineal
Proteína transportadora
RLT
CD40L
Péptido del transportador
CPH de clase II
Hapteno
CD40
Receptor del linfocito B específico del hapteno
Linfocito B
Procesamiento de la proteína transportadora interiorizada
El péptido del transportador se une al CPH de clase II

FIGURA 10-10 Cooperación T-B y el efecto del hapteno-transportador. Una proteína monovalente conjugada con un hapteno es interiorizada por un linfocito B específico del hapteno que procesa el antígeno y procesa el péptido lineal o «determinante transportador» sobre moléculas del CPH de la clase II a un linfocito T cooperador activado, lo que después activa al linfocito B a través de una interacción CD40L-CD40.

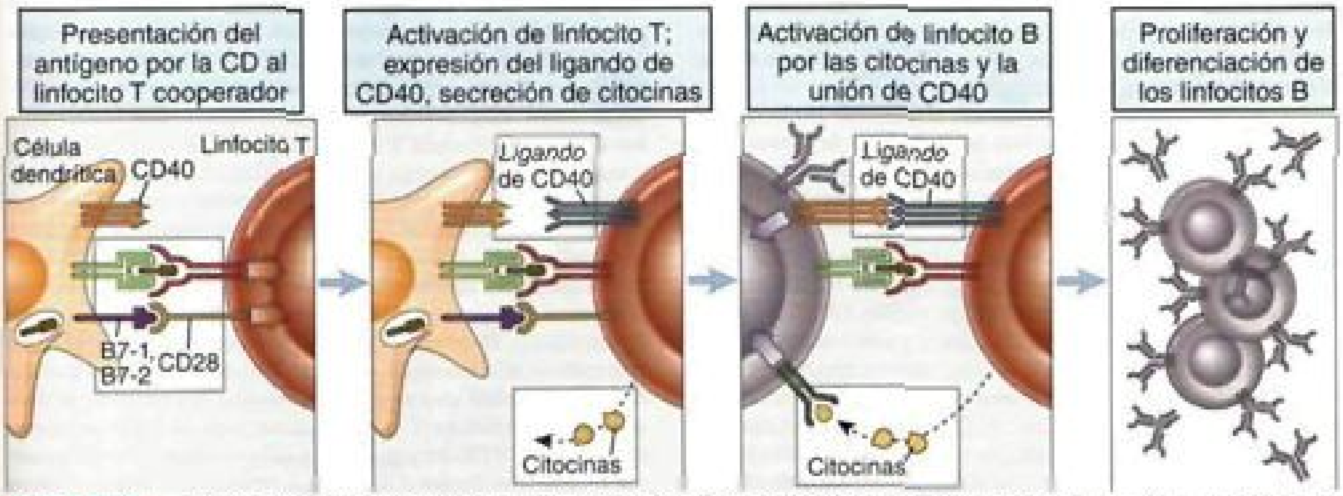

Presentación del antígeno por la CD al linfocito T cooperador
Activación de linfocito T; expresión del ligando de CD40, secreción de citocinas
Activación de linfocito B por las citocinas y la unión de CD40
Proliferación y diferenciación de los linfocitos B
Célula dendrítica
Linfocito T
CD40
B7-1, B7-2
CD28
Ligando de CD40
Citocinas
Ligando de CD40
Citocinas

FIGURA 10-11 Mecanismos de la activación de los linfocitos B mediada por los linfocitos T cooperadores. Las células dendríticas inicialmente presentan péptidos procesados derivados de antígenos proteínicos endocitados y expresan los coestimuladores B7-1 y B7-2. Los linfocitos T cooperadores reconocen el antígeno (en forma de complejos péptido-CPH) y los coestimuladores y son estimulados para que expresen el ligando de CD40 y para que secreten citocinas. El ligando de CD40 de la superficie de los linfocitos T cooperadores activados después se une al CD40 de la superficie de los linfocitos B e inicia la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B. Las citocinas se unen a los receptores de citocinas de los linfocitos B y también estimulan las respuestas de los linfocitos B.

linfocito B. La unión de CD40L a CD40 da lugar a la alteración tridimensional de los trímeros de CD40 preformados, lo que induce la asociación de proteínas citosólicas denominadas TRAF (factores asociados al receptor del TNF) cal dominio citoplásmico de CD40. Los TRAF reclutados hasta CD40 inician cadenas enzimáticas que dan lugar a la activación y la translocación nuclear de factores de transcripción, como NF-κB y AP-1. Vías de transmisión de señales similares son activadas por los receptores del TNF (véase capítulo 2). La inducción del factor de transcripción inducida por CD40 es crucial para la formación posterior de los centros germinales y también contribuye a la expresión del gen que codifica la desaminasa inducida por la activación (AID), una enzima que es crítica para la mutación somática y el cambio de isotipo, como se analizará más adelante. La activación de las CD y de los macrófagos mediada por los linfocitos T también supone la interacción del CD40L de los linfocitos T con el CD40 de las CD y de los macrófagos (véase capítulo 13). Así, esta vía de respuestas celulares mediadas por el contacto es un mecanismo general para la activación de células específicas por los linfocitos T cooperadores y no es exclusivo de la producción de antígenos.

La importancia de la vía de CD40L-CD40 se demuestra en ratones con la inactivación del gen de CD40 o de CD40L. Los ratones muestran profundos defectos de la producción de anticuerpos, del cambio de isotipo, de la maduración de la afinidad y de la generación de linfocitos B de memoria en respuesta a antígenos proteínicos. Se encuentran alteraciones similares en seres humanos con mutaciones del gen del CD40L, que dan lugar a una enfermedad denominada síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X (véase capítulo 20).

Es interesante señalar que un virus de ADN denominado virus de Epstein-Barr (VEB) infecta a los linfocitos B humanos e induce su proliferación. Esto puede llevar a la inmortalización de los linfocitos y a la aparición de linfomas (véase capítulo 17, cuadro 17-2). La cola citoplásmica de una proteína transformadora del VEB denominada LMP1 (proteína membranaria latente 1) se asocia a las mismas moléculas de TRAF que el dominio citoplásmico de CD40, y esto activa aparentemente la proliferación de los linfocitos B. Así, la LMP1 del VEB es homóloga funcionalmente a una molécula transmisora de señales fisiológica de los linfocitos B, y el VEB ha utilizado aparentemente una vía normal de activación de los linfocitos B para sus propios fines, que son favorecer la supervivencia y la proliferación de los linfocitos infectados por el virus.

Los linfocitos T cooperadores activados secretan citocinas que actúan de forma concertada con el CD40L para estimular la proliferación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos de diferentes isotipos. Hemos mencionado previamente las citocinas como productos importantes de los linfocitos T y de otras células del sistema inmunitario, y se analizarán con más detalle en el capítulo 12. Las funciones de estas proteínas en la inmunidad humoral se han definido claramente mostrando que diversos aspectos de las respuestas humorales se pueden inhibir con antagonistas de citocinas, o son deficitarios en ratones con inactivación de los genes de citocinas particulares.

Las citocinas desempeñan dos funciones principales en las respuestas humorales: aumentan la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B (que se iniciaron por señales de CD40) y favorecen el cambio a diferentes isotipos de cadenas pesadas. Diferentes citocinas tienen funciones diferentes pero con frecuencia superpuestas en la producción de anticuerpos, y sus acciones pueden ser sinérgicas o antagónicas. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos B aumenta la expresión de receptores de citocinas, y, como ya se ha descrito, los linfocitos B en contacto directo con los linfocitos T cooperadores están expuestos a concentraciones elevadas de estas proteínas secretadas. En consecuencia, linfocitos B específicos de antígeno responden a las citocinas más que los linfocitos T «espectador» que no son específicos para el antígeno desencadenante, pero que casualmente están cerca de los linfocitos estimulados por el antígeno. Las citocinas derivadas de los linfocitos T cooperadores, fundamentalmente interleucina-2 (IL-2), IL-4 e IL-21, pueden potenciar la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B, al igual que las citocinas de la familia del TNF BAFF y APRIL. La IL-6, que es producida por macrófagos, linfocitos T y otros muchos tipos celulares, es un factor de crecimiento de los linfocitos B secretores de anticuerpos ya diferenciados. Los efectos de citocinas específicas sobre el cambio de isotipo se describen más adelante.

La activación de los linfocitos B por los linfocitos T mediante CD40L y las citocinas contribuye a la formación inicial de focos extrafoliculares de linfocitos B activados que pueden experimentar cierto grado de diferenciación y cambio de isotipo. Cada uno de estos focos puede contener aproximadamente 100 a 200 plasmoblastos y células plasmáticas de vida corta secretores de antígenos. En el bazo los focos extrafoliculares aparecen en las vainas linfáticas periarteriolares (VLPA) ricas en linfocitos T, y estas acumulaciones de células con frecuencia se denominan focos de VLPA. Se ha mostrado que esta generación de focos de VLPA es dependiente de los linfocitos T. La pequeña cantidad de anticuerpos con afinidad baja que se generan en estos focos puede contribuir a la formación de inmunocomplejos (que contienen antígeno, anticuerpo y complemento) que son atrapados por las CDF de los órganos linfáticos secundarios. Se piensa que este depósito de inmunocomplejos es un preludio necesario para la liberación de quimiocinas por las CDF, que atraen pocos (con frecuencia sólo uno o dos) linfocitos B activados desde el foco extrafolicular hacia el folículo, a fin de iniciar la reacción del centro germinal.

La reacción del centro germinal

Diversos fenómenos que son característicos de las respuestas humorales dependientes de los linfocitos T, como la maduración de la afinidad, el cambio de isotipo y la generación de linfocitos B de memoria, se producen principalmente en los centros germinales de los folículos linfáticos. Como ya se ha señalado, la respuesta inicial de los linfocitos B a los antígenos proteínicos se produce en los límites entre los folículos linfáticos y las zonas de los linfocitos T (véase figura 10-8). En un plazo de 4 a 7 días después de la exposición al antígeno, algunos de los linfocitos B activados migran hacia zonas profundas del folículo y comienzan a proliferar rápidamente, formando la región central del folículo que se tiñe de color claro, llamada centro germinal (figura 10-12). Dentro del centro germinal hay una «zona oscura» que contiene linfocitos B en proliferación rápida. Se estima que el tiempo de duplicación de estos linfocitos B del centro germinal en proliferación, también denominados centroblastos, es de 6 a 12 horas, de modo que a los 5 días un único linfocito puede dar lugar a una progenie de casi 5000. Cada centro germinal formado completamente contiene linfocitos derivados de sólo uno o varios clones de linfocitos B específicos de antígeno. La progenie de los linfocitos B en proliferación en el centro germinal son linfocitos de menor tamaño, a veces denominados centrocitos, que experimentan procesos de diferenciación y selección en la «zona clara», como se describe más adelante.

La arquitectura de los folículos linfáticos y las reacciones de los centros germinales dentro de los folículos dependen de la presencia de **células dendríticas foliculares (CDF)**. Las CDF sólo se encuentran en los folículos linfáticos y expresan receptores del complemento (CR1, CR2 y CR3) y receptores de Fc. Todas estas moléculas participan en la selección de los linfocitos B del centro germinal, como se describe más adelante. Las CDF no expresan moléculas del CPH de la clase II. No está claro el origen de las CDF. No proceden de la médula ósea, y son claramente diferentes de las CD que expresan CPH de la clase II que captan antígenos en los tejidos y los transportan hacia los órganos linfáticos secundarios, donde presentan los antígenos peptídicos a los linfocitos T, y además hacen que el antígeno esté disponible para los linfocitos B vírgenes. Las largas prolongaciones citoplásmicas de las CDF forman una red alrededor de la cual se forman los centros germinales. Los linfocitos B en proliferación se acumulan en la zona oscura del centro germinal identificable histológicamente, que tiene pocas CDF. La pequeña progenie, que no está en fase de división, de los linfocitos B migra hacia la zona clara adyacente, donde entran en estrecho contacto con las prolongaciones de las abundantes CDF, y aquí es donde se producen los posteriores fenómenos de selección (véase figura 10-12). El reborde de linfocitos B vírgenes del folículo, que rodean al centro germinal, se denomina zona del manto.

La formación de centros germinales depende de la presencia de linfocitos T cooperadores y de las interacciones entre CD40L y CD40, y por tanto sólo se observa en respuestas humorales frente a antígenos proteínicos dependientes de los linfocitos T cooperadores. La formación de centros germinales está alterada en seres humanos y en ratones con defectos génicos del desarrollo o de la activación de los linfocitos T (véase capítulo 20) o con mutaciones de CD40 o de su ligando. Esto se debe en parte, como hemos señalado antes, a que las interacciones CD40:CD40L son necesarias durante los fenómenos tempranos de la activación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T cooperadores, y sólo los linfocitos B activados migran desde los focos extracelulares de nuevo hacia los folículos para formar centros germinales. Además, los centros germinales contienen números pequeños de linfocitos T cooperadores, que expresan CD40L y pueden estimular la proliferación y la selección de los linfocitos B del centro germinal por su unión a CD40.

Cambio de isotipo (clase) de las cadenas pesadas

En respuesta a la unión de CD40 y de las citocinas, parte de la progenie de los linfocitos B activados que expresa IgM e IgD experimenta el proceso de cambio de isotipo (clase) de la cadena pesada, lo que da lugar a la producción de anticuerpos con cadenas pesadas de diferentes clases, como γ, α y ε (figura 10-13). El cambio de isotipo se produce en los tejidos linfáticos periféricos, en linfocitos B que son activados en los bordes de los folículos, y en los centros germinales. La necesidad de la transmisión de señales de CD40 para favorecer el cambio de isotipo de los linfocitos B está bien estudiada por el análisis de ratones y seres humanos que carecen de CD40 o de su ligando. En todos estos casos la respuesta humoral a los antígenos proteínicos está dominada por anticuerpos IgM, y hay un cambio escaso a otros isotipos.

Las citocinas tienen funciones esenciales en la regulación del cambio a isotipos particulares de la cadena pesada. Por ejemplo, la IL-4, que es producida principalmente por linfocitos T CD4$^+$, es el principal factor para el cambio para la IgE en todas las especies analizadas, y la producción de IgG2a en ratones depende del interferón-γ (IFN-γ), que es secretado por los linfocitos T y por los linfocitos citolíticos naturales (NK).

- La adición de IL-4 o de IFN-γ induce un cambio de isotipo específico en cultivos de linfocitos B maduros (que expresan IgM e IgD) estimulados con antígenos o con activadores policlonales (tabla 10-1).
- Las respuestas mediadas por IgE frente a la estimulación específica de antígeno o policlonal son inhibidas por anti-

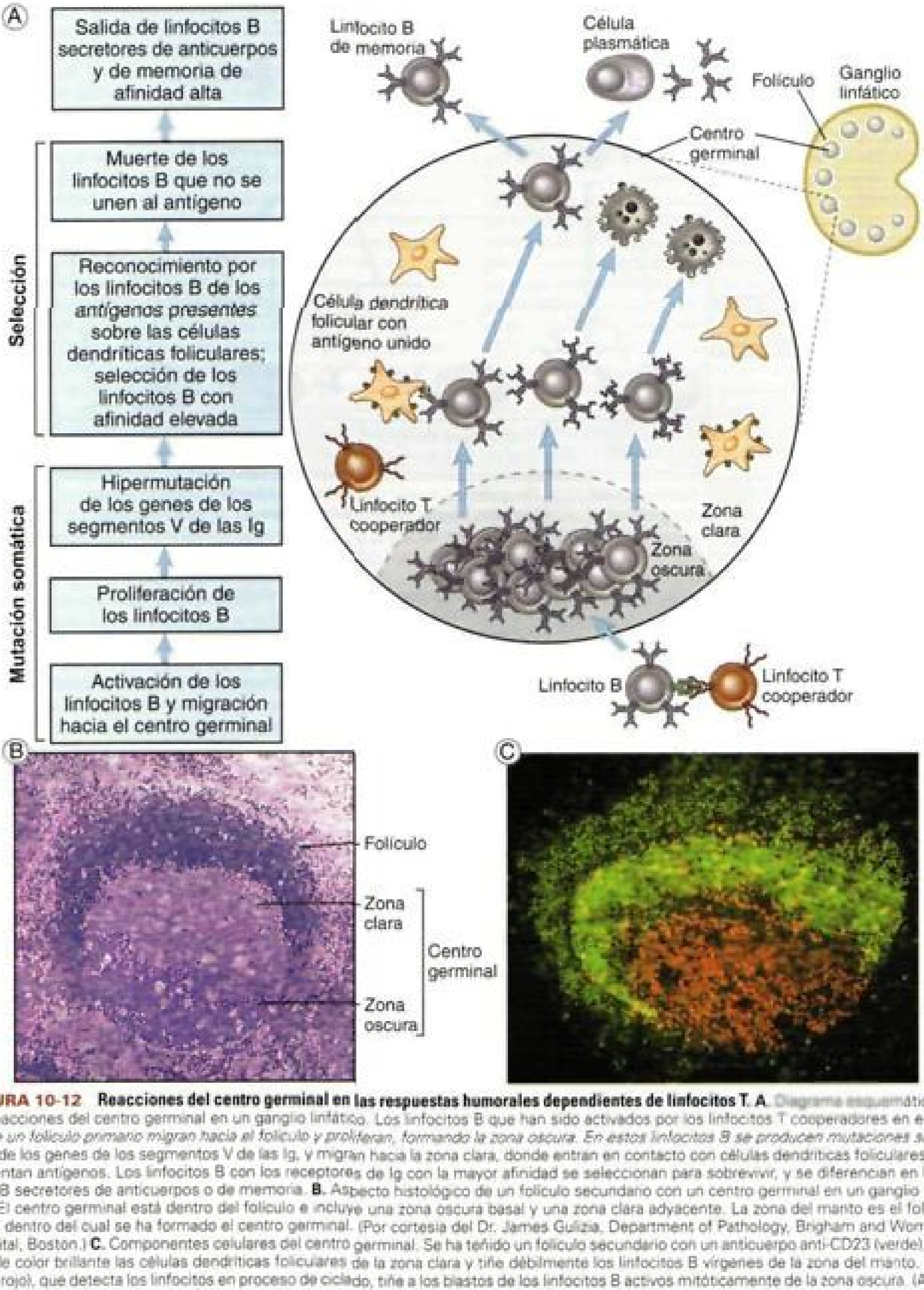

A
Salida de linfocitos B secretores de anticuerpos y de memoria de afinidad alta
Muerte de los linfocitos B que no se unen al antígeno
Reconocimiento por los linfocitos B de los *antígenos presentes* sobre las células dendríticas foliculares; selección de los linfocitos B con afinidad elevada
Selección
Hipermutación de los genes de los segmentos V de las Ig
Proliferación de los linfocitos B
Activación de los linfocitos B y migración hacia el centro germinal
Mutación somática
Linfocito B de memoria
Célula plasmática
Folículo
Ganglio linfático
Centro germinal
Célula dendrítica folicular con antígeno unido
Linfocito T cooperador
Zona clara
Zona oscura
Linfocito B
Linfocito T cooperador
B
Folículo
Zona clara
Zona oscura
Centro germinal
C

FIGURA 10-12 **Reacciones del centro germinal en las respuestas humorales dependientes de linfocitos T.** **A.** Diagrama esquemático de las reacciones del centro germinal en un ganglio linfático. Los linfocitos B que han sido activados por los linfocitos T cooperadores en el borde *de un folículo primario migran hacia el folículo y proliferan, formando la zona oscura. En estos linfocitos B se producen mutaciones somá*ticas de los genes de los segmentos V de las Ig, y migran hacia la zona clara, donde entran en contacto con células dendríticas foliculares que presentan antígenos. Los linfocitos B con los receptores de Ig con la mayor afinidad se seleccionan para sobrevivir, y se diferencian en linfocitos B secretores de anticuerpos o de memoria. **B.** Aspecto histológico de un folículo secundario con un centro germinal en un ganglio linfático. El centro germinal está dentro del folículo e incluye una zona oscura basal y una zona clara adyacente. La zona del manto es el folículo inicial dentro del cual se ha formado el centro germinal. (Por cortesía del Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.) **C.** Componentes celulares del centro germinal. Se ha teñido un folículo secundario con un anticuerpo anti-CD23 (verde), que tiñe de color brillante las células dendríticas foliculares de la zona clara y tiñe débilmente los linfocitos B vírgenes de la zona del manto. Anti-Ki67 (rojo), que detecta los linfocitos en proceso de ciclado, tiñe a los blastos de los linfocitos B activos mitóticamente de la zona oscura. (Adaptado de Liu YJ, GD Johnson, J Gordon, and IC MacLennan. Germinal centres in T-cell-dependent antibody responses. Immunology Today 13:17–21. Copyright 1992, con autorización de Elsevier.)

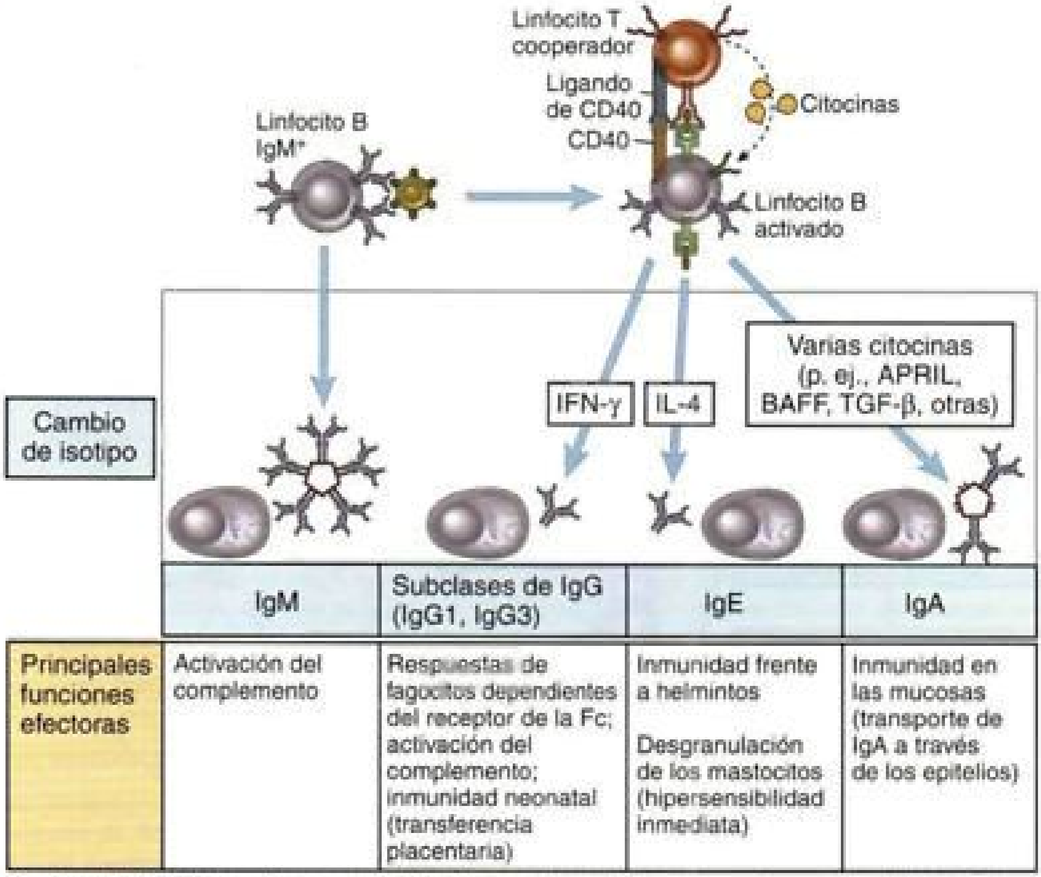

Linfocito T cooperador
Ligando de CD40
CD40
Citocinas
Linfocito B IgM+
Linfocito B activado
Varias citocinas (p. ej., APRIL, BAFF, TGF-β, otras)
IFN-γ
IL-4
Cambio de isotipo
IgM
Subclases de IgG (IgG1, IgG3)
IgE
IgA
Principales funciones efectoras
Activación del complemento
Respuestas de fagocitos dependientes del receptor de la Fc; activación del complemento; inmunidad neonatal (transferencia placentaria)
Inmunidad frente a helmintos
Desgranulación de los mastocitos (hipersensibilidad inmediata)
Inmunidad en las mucosas (transporte de IgA a través de los epitelios)

FIGURA 10-13 **Cambio de isotipo de la cadena pesada de las Ig.** Los linfocitos B activados por las señales de los linfocitos T cooperadores (CD40L, citocinas) experimentan el cambio a diferentes isotipos de Ig, que median diferentes funciones efectoras. Se muestran ejemplos seleccionados de cambios de isotipo en seres humanos.

cuerpos que neutralizan IL-4, y las respuestas mediadas por IgG2a son bloqueadas por anticuerpos que neutralizan el IFN-γ.

- Los ratones deficientes en IL-4 creados mediante inactivación génica no tienen IgE sérica, y los ratones con inactivación génica de IFN-γ tienen una gran reducción de la concentración sérica de IgG2a.
- Algunos individuos con una deficiencia selectiva de la producción de IgA (así como pacientes con inmunodeficiencia variable combinada) heredan versiones mutantes del *gen TACI* (véase capítulo 20). Este gen codifica una proteína de la familia del receptor del TNF que está presente en los linfocitos B y es un receptor de las citocinas de la familia del TNF BAFF y APRIL.

El principal mecanismo mediante el cual las señales de CD40 inducen el cambio de isotipo es la inducción del gen de la AID distal a CD40. Como veremos, AID es una desaminasa inducida por la activación que es crucial tanto para el cambio de isotipo como para la mutación somática. Mientras

Tabla 10-1. Cambio del isotipo de las cadenas pesadas inducido por citocinas

Linfocitos B cultivados con		**Isotipo de Ig secretado (porcentaje del total de Ig sintetizada)**				
Activador policlonal	Citocinas	IgM	IgG1	IgG2a	IgE	IgA
LPS	Ninguna	85	2	<1	<1	<1
LPS	IL-4	70	**20**	<1	**5**	<1
LPS	IFN-γ	80	2	**10**	<1	<1
LPS	TGF-β + IL-5	75	2	<1	<1	**15**

La adición de diversas citocinas a linfocitos B murinos IgM+IgD+ purificados con el activador policlonal lipopolisacárido (LPS) induce el cambio a diferentes isotipos de la cadena pesada (en negrita). Los valores de los isotipos que se muestran son aproximados, no suman el 100% porque no se midieron todos. (Por cortesía del Dr. Robert Coffman, Dynavax Technologies Corp., California.)

que CD40 es el principal receptor de transmisión de señales que contribuye a la inducción de AD, las citocinas inducen factores de transcripción que identifican qué *locus* de la cadena pesada de la Ig será el objetivo del cambio de isotipo mediado por AID en un linfocito B activado dado. Las citocinas pueden iniciar la transcripción y crear segmentos de ADN monocatenario en *locus* de Ig específicos que pueden ser los objetivos de la desaminación del ADN inducida por la AID para el cambio de la clase (se analiza más adelante).

La capacidad de los linfocitos B de producir diferentes isotipos de anticuerpos proporciona una notable plasticidad en las respuestas inmunitarias humorales mediante la generación de anticuerpos que realizan diferentes funciones efectoras y participan en la defensa contra diferentes tipos de microorganismos infecciosos (véase figura 10-13). El cambio de isotipo en respuesta a diferentes tipos de microorganismos está regulado por los tipos de linfocitos T cooperadores que son activados por estos microorganismos. Por ejemplo, la principal respuesta inmunitaria humoral protectora frente a bacterias con cápsulas ricas en polisacáridos está mediada por anticuerpos IgM, que se unen a las bacterias, activan el sistema del complemento e inducen la fagocitosis de las bacterias opsonizadas. Los antígenos polisacáridos, que no activan la cooperación de los linfocitos T, estimulan principalmente a los anticuerpos IgM, con un cambio de isotipo escaso, como mucho, a algunas subclases de IgG. La respuesta a muchos virus y bacterias supone la producción de anticuerpos IgG, que bloquean la entrada de los microorganismos en las células del hospedador y también favorecen la fagocitosis por los macrófagos. Los virus y muchas bacterias activan a los linfocitos T cooperadores del subconjunto T_H1, que producen la citocina IFN-γ, el principal inductor del cambio de los linfocitos B a subclases de IgG opsonizantes y fijadoras del complemento. La respuesta inmunitaria frente a muchos parásitos helmínticos es principalmente la producción de IgE, que participa en la muerte de los helmintos mediada por los eosinófilos (véase capítulo 15); los anticuerpos IgE también median las reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) (véase capítulo 19). Los helmintos activan el subconjunto T_H2 de linfocitos T cooperadores, que producen IL-4, la citocina que induce el cambio a IgE. (Se analizará con más detalle el desarrollo y las funciones de los subconjuntos *de los linfocitos T cooperadores en el capítulo 13.) Además,* los linfocitos B de diferentes localizaciones anatómicas cambian diferentes isotipos. Específicamente, los linfocitos B de los tejidos mucosos cambian a IgA, que es la clase de anticuerpos que se transporta con mayor eficiencia a través de los epitelios hacia las secreciones mucosas, donde defiende frente a los microorganismos que intentan entrar a través de los epitelios. El cambio a IgA es estimulado por el factor transformador del crecimiento-β (TGF-β), que es producido por muchos tipos celulares de las mucosas y de otros tejidos. El receptor de citocinas de la familia del TNF TACI (que puede ser reconocido tanto por APRIL como por BAFF) también es un factor crítico en el cambio de la clase a la IgA, aunque puede contribuir principalmente a la inducción de la AID para la activación de las respuestas mediadas por IgA independientes de los linfocitos T (se analiza más adelante en este capítulo). Estos ejemplos de cambio de isotipo ilustran cómo los linfocitos T cooperadores actúan como controladores de las respuestas inmunitarias: estos linfocitos T secretan diferentes citocinas en respuesta a diferentes microorganismos, y las citocinas estimulan respuestas humorales que tienen la máxima eficacia frente a estos microorganismos.

El principal mecanismo molecular del cambio de isotipo es un proceso denominado **recombinación de cambio**, en el que el segmento génico VDJ (variable-diversidad-unión) reorganizado de un linfocito B se recombina con un gen de la región C en dirección 3' y se elimina el ADN interpuesto. Estos fenómenos de recombinación del ADN incluyen secuencias de nucleótidos denominadas regiones de cambio, que están localizadas en los intrones J-C en los extremos 5' a cada *locus* C_H. Las regiones de cambio miden de 1 a 10 kb de longitud, contienen numerosas repeticiones en tándem de secuencias de ADN ricas en GC y se encuentran en dirección 5' a todos los genes de las cadenas pesadas diferentes al gen δ. En dirección 5' de cada región de cambio hay un pequeño exón denominado exón I (iniciador de la transcripción), precedido por un promotor de la región I. CD40 y las citocinas activan el cambio de isotipo aumentando la accesibilidad del ADN en una región C específica y después induciendo la transcripción mediante el exón I, la región de cambio y los exones C_H. Estos transcritos, conocidos como transcritos de la línea germinal porque no codifican proteínas específicas, participan en el cambio de una forma importante.

La transcripción de la línea germinal se acompaña de la accesibilidad de un gen C concreto a las roturas y reparaciones del ADN, como se explica más adelante. En consecuencia, el exón VDJ reorganizado inmediatamente en dirección 5' a la región de cambio μ del linfocito B se recombina con la región C en dirección 3' activa desde el punto de vista transcripcional. Por ejemplo, IL-4 induce la transcripción de la línea germinal del *locus* I_ε-S_ε-C_ε, e IFN-γ incluye la transcripción en la línea germinal en ratones del *locus* $I_\gamma2a$-$S_\gamma2a$-$C_\gamma2a$ (figura 10-14). Esto da lugar primero a la síntesis de transcritos ε o γ2a en la línea germinal en un linfocito B que expresa IgM (dependiendo de qué citocina esté presente, IL-4 o IFN-γ) y posteriormente a la recombinación de cambio y a la síntesis de IgE o IgG2a, respectivamente, con el mismo exón VDJ que la IgM original producida por ese linfocito B. La inactivación génica del exón I o de la región del cambio para cualquier isotipo de una cadena pesada da lugar a la imposibilidad de cambiar a ese isotipo.

La enzima fundamental necesaria para el cambio de isotipo y la maduración de la afinidad es la **desaminasa inducida por la activación (AID)**. Los seres humanos con deficiencia *de esta enzima presentan una enfermedad* similar al síndrome de hiper-IgM producida por mutaciones del CD40L, y los ratones con inactivación génica que carecen de esta enzima tienen profundos defectos del cambio de isotipo y de la maduración de la afinidad. AID es una ADN desaminasa que desamina citosinas de los moldes de ADN monocatenario convirtiendo las C en uracilo (U) (figura 10-15). La necesidad de la transcripción en los *locus* de las Ig para el cambio posterior se asocia a la generación de moldes de ADN monocatenario para la AID. La transcripción siempre da lugar a una pequeña burbuja del ADN monocatenario a medida que el complejo de la ARN polimerasa se desliza hacia abajo por la cadena codificante. Como el ADN de la burbuja es monocatenario, la AID puede convertir las C en U en la región de la burbuja. Lo que es más importante, los transcritos de cambio tienden a formar híbridos ADN-ARN muy estables que incluyen la cadena codificadora (superior) del ADN, liberando de esta manera la cadena inferior o codificadora, que forma un bucle de ADN monocatenario abierto denominado bucle R. En el bucle R grandes números de C en la secuencia del ADN de cambio se convierten en U por la AID. Una enzima denominada **uracilo N-gluco-**

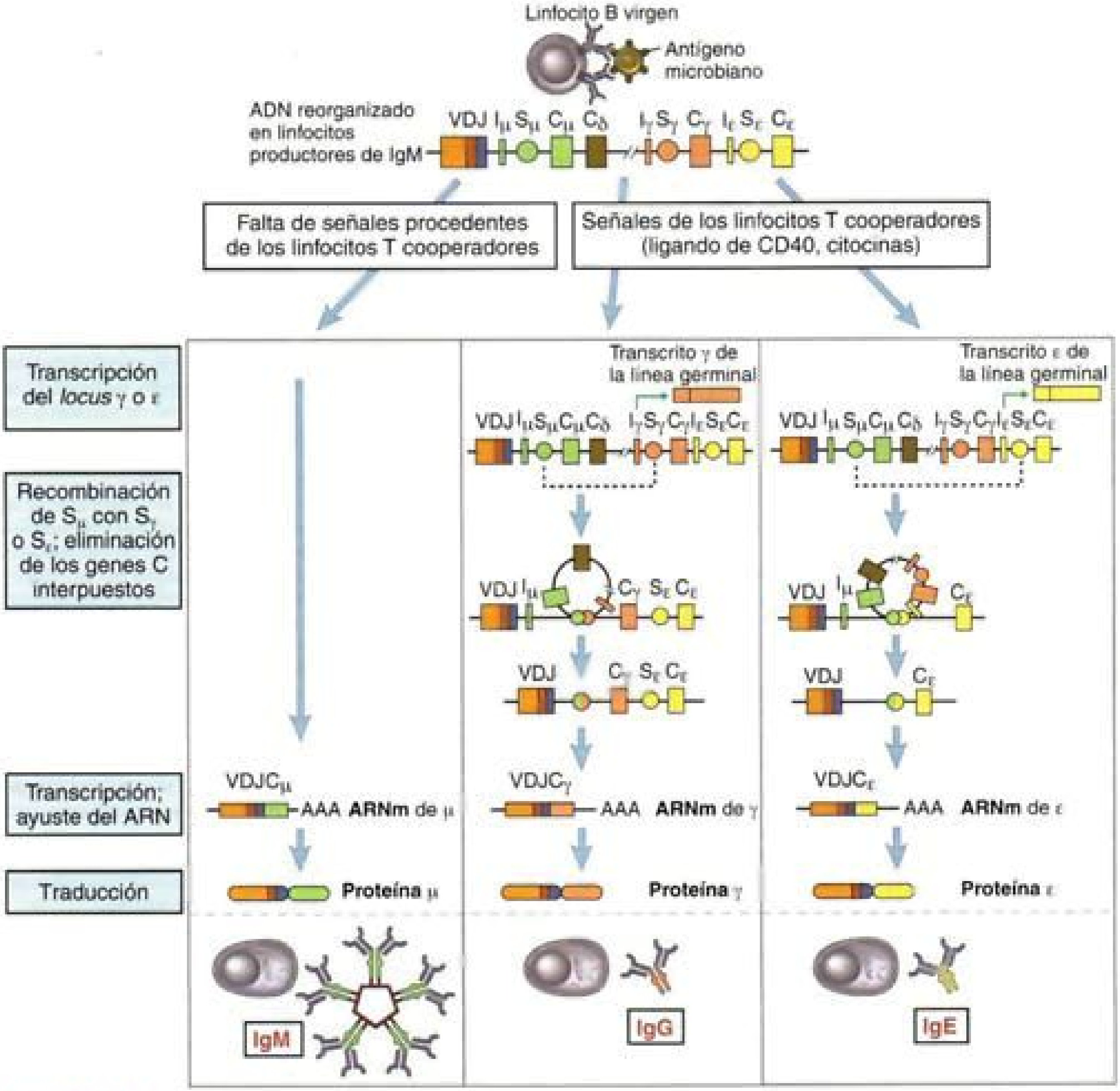

Linfocito B virgen
Antígeno microbiano
ADN reorganizado en linfocitos productores de IgM
VDJ I_μ S_μ C_μ C_δ I_γ S_γ C_γ I_ε S_ε C_ε
Falta de señales procedentes de los linfocitos T cooperadores
Señales de los linfocitos T cooperadores (ligando de CD40, citocinas)
Transcripción del *locus* γ o ε
Recombinación de S_μ con S_γ o S_ε; eliminación de los genes C interpuestos
Transcripción; ayuste del ARN
Traducción
Transcrito γ de la línea germinal
Transcrito ε de la línea germinal
VDJ C_γ S_ε C_ε
VDJ C_ε
VDJC_μ AAA ARNm de μ
VDJC_γ AAA ARNm de γ
VDJC_ε AAA ARNm de ε
Proteína μ
Proteína γ
Proteína ε
IgM
IgG
IgE

FIGURA 10-14 Mecanismos moleculares del cambio de isotipo de las cadenas pesadas. En ausencia de señales de los linfocitos T cooperadores, los linfocitos B producen IgM. Cuando los linfocitos B activados por el antígeno entran en contacto con señales de los linfocitos T cooperadores (CD40L y, en este ejemplo, IL-4), los linfocitos B experimentan el cambio a otros isotipos de Ig (en este ejemplo, IgE). Estos estímulos inician la transcripción en la línea germinal del *locus* I_ε-S_ε-C_ε. Los genes C_H proximales son eliminados en un círculo de ADN, dando lugar a la recombinación del complejo de VDJ con el gen C_ε. Las regiones de cambio están indicadas por círculos señalados con S_μ o S_γ. I_γ representa un punto de inicio de la transcripción de la línea germinal. (Obsérvese que hay múltiples genes C_γ localizados entre C_δ y C_ε, pero no se muestran.)

silasa elimina los U, dejando puntos abásicos. La **endonucleasa Ape1** escinde estos puntos abásicos, generando una muesca en cada posición. Las muestras e las dos cadenas contribuyen a las roturas de la doble cadena tanto en la región Sμ como en el *locus* de cambio en dirección 3' que participa en un fenómeno particular de cambio de isotipo. La existencia de roturas de la doble cadena en dos regiones de cambio da lugar a la eliminación del ADN interpuesto y a la fusión de las dos uniones de cambio rotas utilizando la maquinaria que participa en la reparación de las roturas de la doble cadena/unión de los extremos no homólogos. Esta última maquinaria también se utiliza para reparar las roturas de la doble cadena durante la recombinación VDJ.

Maduración de la afinidad: mutaciones somáticas en los genes de las Ig y selección de linfocitos B con afinidad elevada

La maduración de la afinidad es el proceso que da lugar a un aumento de la afinidad de los anticuerpos por un antí-

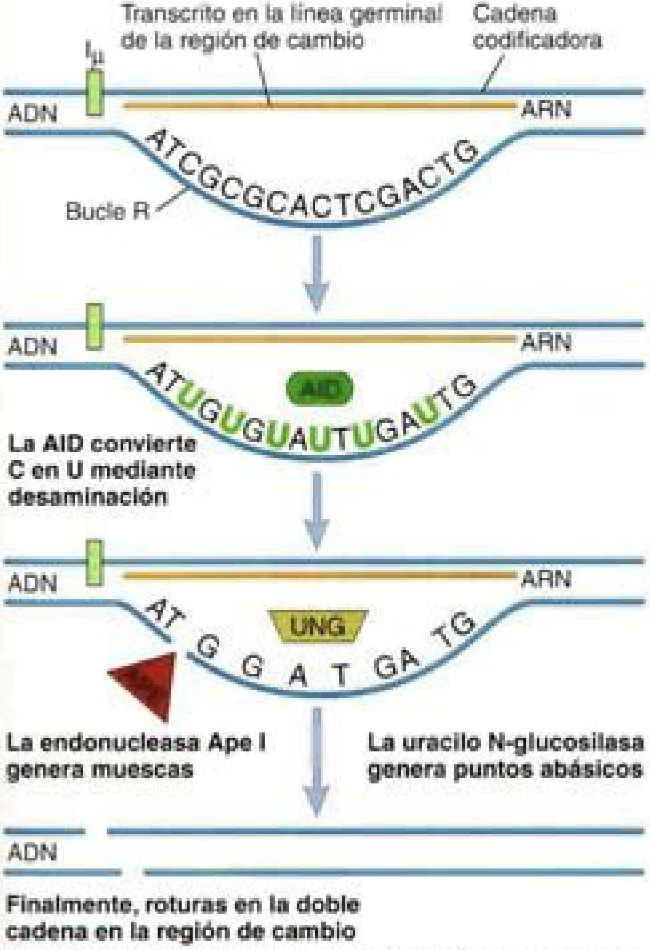

Transcrito en la línea germinal de la región de cambio
Cadena codificadora
Iμ
ADN
ARN
ATCGCGCACTCGACTG
Bucle R
ADN
ARN
AID
ATUGUGUAUTUGAUTG
La AID convierte C en U mediante desaminación
ADN
ARN
UNG
AT G G A T GA TG
Ape I
La endonucleasa Ape I genera muescas
La uracilo N-glucosilasa genera puntos abásicos
ADN
Finalmente, roturas en la doble cadena en la región de cambio

FIGURA 10-15 Mecanismo mediante el cual la AID y la transcripción en la línea germinal cooperan para generar roturas en la doble cadena en las regiones de cambio. Los transcritos de la línea germinal forman híbridos ADN-ARN en la región de cambio, liberando la cadena codificadora en forma de bucle R de ADN monocatenario. Esta es una plantilla particularmente buena para la AID, que desamina los C para generar U en el ADN monocatenario. La uracilo N-glucosilasa (UNG) elimina U para generar puntos abásicos que pueden ser los sitios de generación de muescas después de la acción de la endonucleasa Ape I. Dos muescas aproximadamente una enfrente de la otra contribuyen a una rotura de la doble cadena. Se conoce peor el mecanismo de generación de la muesca en la cadena no codificadora.

geno particular a medida que avanza la respuesta humoral dependiente de los linfocitos T, y es la consecuencia de la mutación somática de los genes de las Ig seguida de la supervivencia selectiva de los linfocitos B que producen los anticuerpos con las mayores afinidades (figuras 10-16 y 10-17). El proceso de maduración de la afinidad genera anticuerpos con una capacidad creciente de unirse a los antígenos y de esta forma de unirse con más eficiencia, neutralizar y eliminar los microorganismos. Para que se realice la maduración de la afinidad son necesarios los linfocitos T cooperadores y las interacciones CD40:CD40L, y por tanto la maduración de la afinidad se produce sólo en respuestas humorales frente a antígenos proteínicos dependientes de linfocitos T. Como ya se ha señalado, la necesidad de CD40 refleja la capacidad de este receptor de inducir la AID en los linfocitos B cuando son activados.

En los linfocitos B del centro germinal de la zona oscura en proliferación, los genes Ig V experimentan mutaciones puntuales con una frecuencia muy elevada. Se estima que esta frecuencia es de 1 de cada 10^3 pares de bases de los genes V porque la división celular, que es de 10^3 a 10^4 veces mayor que la incidencia espontánea de mutaciones en otros genes de mamíferos. (Por este motivo, la mutación de los genes Ig V también se denomina hipermutación.) Los genes V de las cadenas pesadas y ligeras expresadas en cada linfocito B contienen un total de aproximadamente 700 nucleótidos; esto implica que las mutaciones se acumularán en las regiones V expresadas con una incidencia media de casi una por cada división celular. Las mutaciones de los genes Ig V siguen produciéndose en la progenie de los linfocitos B individuales. En consecuencia, cualquier clon de linfocitos B puede acumular cada vez más mutaciones durante su vida en el centro germinal. Se estima que como consecuencia de las mutaciones somáticas, la secuencia de nucleótidos de los anticuerpos IgG derivados de un clon de linfocitos B puede divergir en hasta el 5% de la secuencia original de la línea germinal. Esto habitualmente se traduce en hasta 10 sustituciones de aminoácidos. La importancia de la hipermutación somática en el proceso de maduración de la afinidad está bien establecida.

- El análisis de los genes de las Ig de los clones de linfocitos B aislados en diferentes fases de las respuestas humorales frente a proteínas o a conjugados hapteno-proteína mostró por primera vez la acumulación de mutaciones puntuales en las regiones V de los anticuerpos (figura 10-16). Varias características de estas mutaciones son notables. Primero, las mutaciones están agrupadas en las regiones V, principalmente en las regiones determinantes de la complementariedad de unión al antígeno. Segundo, hay más mutaciones en los anticuerpos IgG que en las IgM. Tercero, la presencia de mutaciones se correlaciona con las afinidades crecientes de los anticuerpos por el antígeno que indujo la respuesta.
- Las mutaciones de los genes de las Ig también se encontraron en clones de linfocitos B aislados a partir de centros germinales microdisecados de los vasos de ratones que habían sido inmunizados con un antígeno. Los análisis de los genes de estas Ig mostraron que la progenie de un único clon de linfocitos B específico de antígeno acumula progresivamente mutaciones con el tiempo tras la inmunización.

Se conocen mal los mecanismos subyacentes a la mutación somática de los genes de las Ig. Es evidente que el ADN VDJ reorganizado se hace muy susceptible a la mutación, lo que indica la mayor susceptibilidad de esta región a los factores de unión al ADN que favorecen la mutación. Se desconoce si los linfocitos T de los centros germinales proporcionan señales específicas mediadas por el contacto o citocinas que estimulan la hipermutación somática en los linfocitos B. La enzima AID, que se ha analizado más arriba, tiene una función esencial en la maduración de la afinidad. Es una ADN desaminasa que convierte los C en U en sitios de elevada actividad para la mutación. Los U se pueden cambiar por T cuando se produce la replicación del ADN, generando de esta forma un tipo frecuente de mutación C → U, o se puede eliminar el U por la uracilo N-glucosilasa, y el sitio abásico es reparado por un proceso de reparación propenso a los errores, generando de esta forma todo tipo de sustituciones en cada uno de los puntos de desaminación de la citidina inducida por la AID.

De acuerdo con los estudios descritos, se piensa que la estimulación repetida por antígenos proteínicos dependientes de los linfocitos T da lugar a números crecientes de

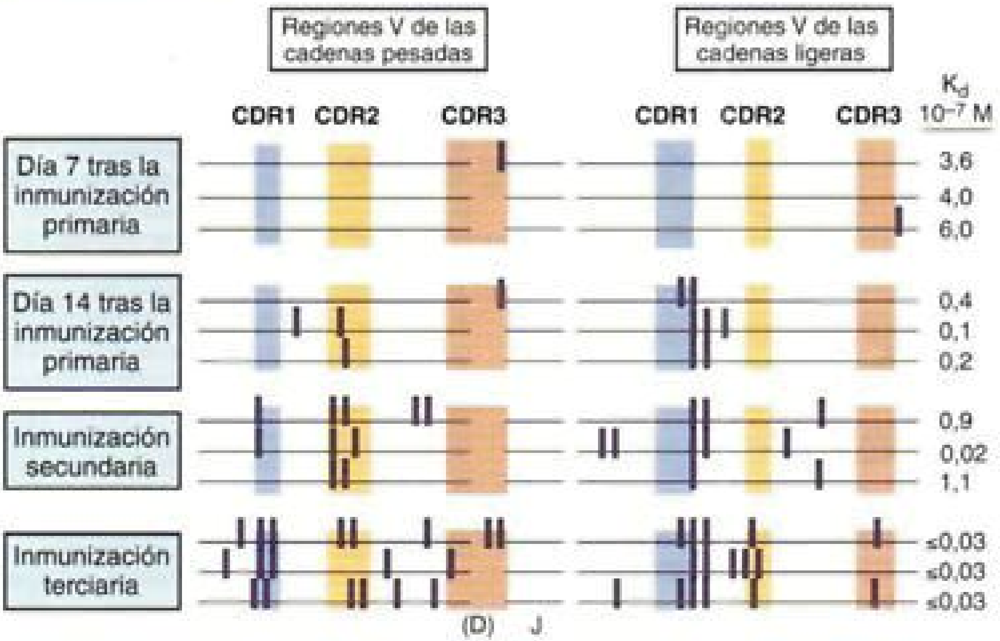

Regiones V de las cadenas pesadas
Regiones V de las cadenas ligeras
CDR1
CDR2
CDR3
CDR1
CDR2
CDR3
K_d 10^{-7} M
Día 7 tras la inmunización primaria
3,6
4,0
6,0
Día 14 tras la inmunización primaria
0,4
0,1
0,2
Inmunización secundaria
0,9
0,02
1,1
Inmunización terciaria
≤0,03
≤0,03
≤0,03
(D)
J

FIGURA 10-16 **Mutaciones somáticas de los genes Ig V.** Se elaboraron hibridomas a partir de células esplénicas de ratones inmunizados 7 o 14 días antes con un hapteno, oxazolona, acoplado a una proteína, y a partir de células esplénicas obtenidas después de inmunizaciones secundarias y terciarias con el mismo antígeno. Se aislaron hibridomas que producían anticuerpos monoclonales específicos frente a oxazolona y se determinaron las secuencias de nucleótidos de los genes V que codificaban las cadenas pesadas y ligeras de las Ig. Las mutaciones de los genes V aumentan con el tiempo después de la inmunización y con las inmunizaciones repetidas, y se agrupan en las regiones determinantes de la complementariedad (CDR). La localización de CDR3 en las cadenas pesadas es aproximada. Las afinidades de los anticuerpos sintetizados también tienden a aumentar al aumentar el número de mutaciones, como indican las menores constantes de disociación (K_d) para la unión del hapteno. (Adaptado de Berek C, and C Milstein. Mutation drift and repertoire shift in maturation of the immune response. Immunological Reviews 96:23–41, 1987, Blackwell Publishing.)

mutaciones en los genes de las Ig de los linfocitos B de los centros germinales específicos de antígeno. Es probable que algunas de estas mutaciones sean útiles porque generan anticuerpos con afinidad elevada. Sin embargo, muchas de las mutaciones pueden dar lugar a disminución o incluso a pérdida de la unión del antígeno. Por tanto, el paso siguiente, y crucial, del proceso de maduración de la afinidad es la selección de los linfocitos B útiles con afinidad elevada.

Las CDF de los centros germinales presentan antígenos, y los linfocitos B que se unen a estos antígenos con afinidad elevada son seleccionados para sobrevivir (véase figura 10-17). La respuesta temprana al antígeno da lugar a la producción de anticuerpos, de los que algunos forman complejos con el antígeno residual y pueden activar el complemento. Las CDF expresan receptores parar las porciones Fc de los anticuerpos y para los productos de la activación del complemento, incluyendo C3b y C3d. Estos receptores se unen y presentan antígenos que forman complejos con anticuerpos o con productos del complemento. El antígeno también se puede presentar en forma libre en el centro germinal. Mientras tanto, los linfocitos B de los centros germinales que han experimentado hipermutación somática migran hacia la zona clara del centro germinal rica en CDF. Estos mueren mediante apoptosis, salvo que sean rescatados por el reconocimiento del antígeno. Por tanto, los linfocitos B que reconocen específicamente el antígeno presentado por las CDF son seleccionados para vivir. Los linfocitos T cooperadores del centro germinal también pueden participar en la selección de los linfocitos B. Los linfocitos B con afinidad elevada serán más capaces de unirse a los antígenos y de presentar los péptidos a los linfocitos T, y así serán los receptores preferentes de la cooperación de los linfocitos T. A medida que se sinteticen más anticuerpos, se eliminará más antígeno y habrá menos antígeno disponible en los centros germinales. Por tanto, los linfocitos B que podrán unirse específicamente a este antígeno y que serán rescatados de la muerte deben expresar receptores del antígeno con una afinidad cada vez mayor por el antígeno. En consecuencia, a medida que progresa la respuesta humoral frente a un antígeno, los linfocitos B que son seleccionados en los centros germinales producen Ig con una afinidad creciente por el antígeno. Este proceso de selección da lugar a la maduración de la afinidad de la respuesta humoral. Como las mutaciones somáticas también generan muchos linfocitos B que no expresan receptores de afinidad elevada por el antígeno y que, por tanto, no pueden ser seleccionados para vivir, los centros germinales son la localización de una gran cantidad de apoptosis.

La mutación somática se produce en la zona oscura basal de los centros germinales en los centroblastos que contienen AID nuclear, y después las células mutadas migran desde la zona oscura basal hasta la zona clara apical, donde se diferencian en centrocitos, pueden ser seleccionadas sobre las CDF, y pueden experimentar un cambio de isotipo adicional. Las células después salen del centro germinal y se convierten en linfocitos B de memoria o se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos con afinidad elevada fuera de los centros germinales.

Diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos

Parte de la progenie de los linfocitos B que han proliferado en respuesta al antígeno y a la cooperación de los linfocitos T se diferencia en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. La síntesis y la secreción de anticuerpos en respuesta a antí-

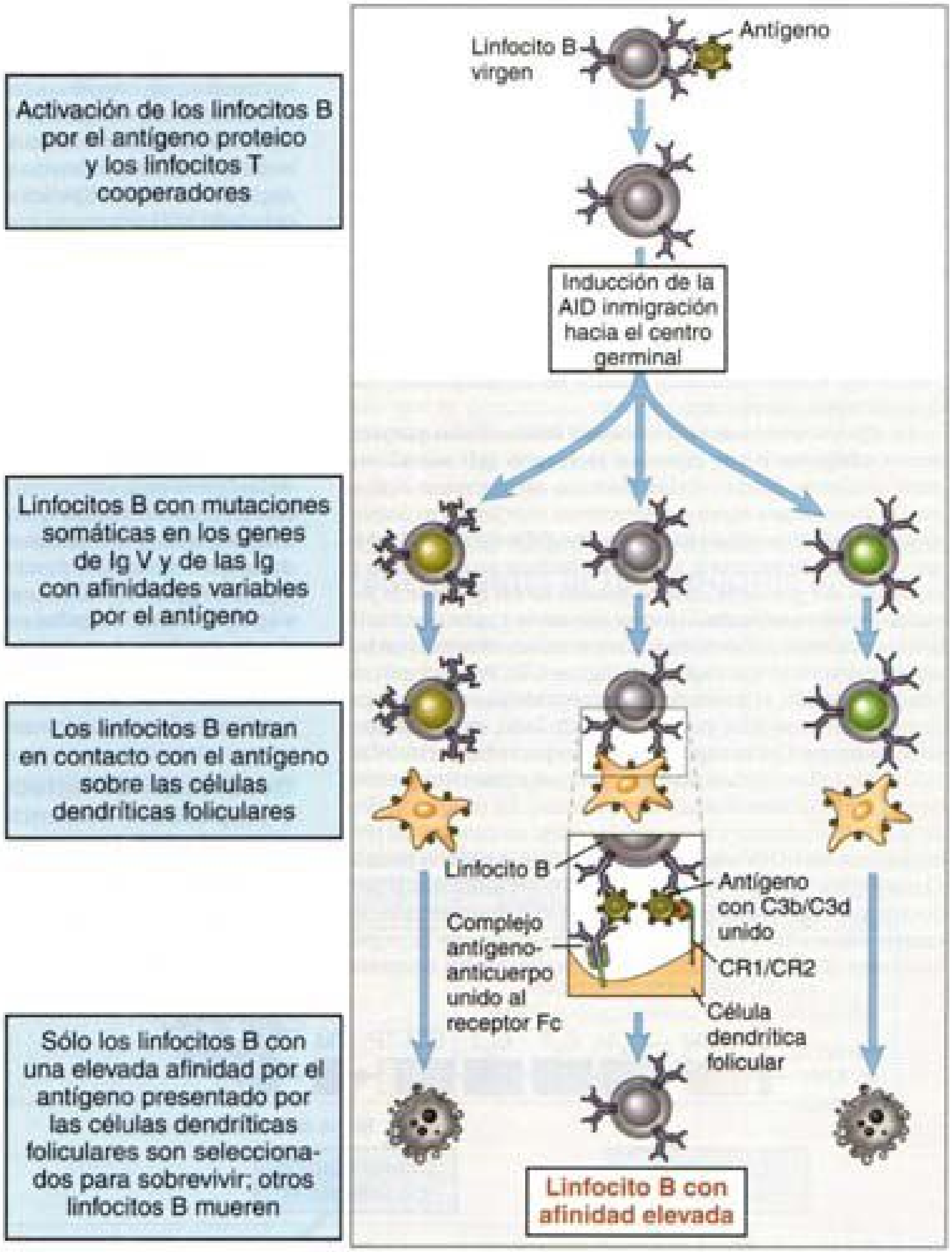

Linfocito B virgen
Antígeno
Activación de los linfocitos B por el antígeno proteico y los linfocitos T cooperadores
Inducción de la AID inmigración hacia el centro germinal
Linfocitos B con mutaciones somáticas en los genes de Ig V y de las Ig con afinidades variables por el antígeno
Los linfocitos B entran en contacto con el antígeno sobre las células dendríticas foliculares
Linfocito B
Antígeno con C3b/C3d unido
Complejo antígeno-anticuerpo unido al receptor Fc
CR1/CR2
Célula dendrítica folicular
Sólo los linfocitos B con una elevada afinidad por el antígeno presentado por las células dendríticas foliculares son seleccionados para sobrevivir; otros linfocitos B mueren
Linfocito B con afinidad elevada

FIGURA 10-17 Selección de los linfocitos T en los centros germinales. La mutación somática de los genes de la región V en los linfocitos B del centro germinal genera anticuerpos con diferentes afinidades por el antígeno. Posteriormente es necesaria la unión de los linfocitos B al antígeno presentado sobre las células dendríticas foliculares para rescatar a estos linfocitos B de la muerte celular programada. Los linfocitos B también pueden presentar el antígeno a los linfocitos T cooperadores del centro germinal, que pueden favorecer la supervivencia de los linfocitos B (no se muestra). Los linfocitos B con la mayor afinidad por el antígeno tendrán una ventaja selectiva de supervivencia a medida que disminuya la cantidad de antígeno disponible durante una respuesta inmunitaria. Esto da lugar a un aumento medio de la afinidad de los anticuerpos por el antígeno a medida que progresa la respuesta inmunitaria humoral.

genos proteínicos, como la proliferación de los linfocitos B, son estimuladas por señales mediadas por CD40 y por citocinas. Ambos estímulos activan factores de transcripción que potencian la transcripción de genes de las Ig y de esta forma la síntesis de Ig. Las citocinas también pueden afectar al procesamiento del ARN aumentando la cantidad de transcritos que codifican la forma secretora de las Ig. Se ha mostrado que múltiples citocinas, como IL-2, IL-4 e IL-6, estimulan la síntesis y secreción de anticuerpos por los linfocitos B activados.

Dentro de los órganos linfáticos, las **células plasmáticas** secretoras de anticuerpos se encuentran principalmente en localizaciones extrafoliculares, como la pulpa roja del bazo y la médula de los ganglios linfáticos. Las células plasmáticas son linfocitos B con diferenciación terminal y diferentes morfológicamente, comprometidos a una producción abundante de anticuerpos (véase capítulo 3). Se generan después de la activación de los linfocitos B a través de RLB, CD40, RLT y otros receptores, incluyendo receptores de citocinas. El desarrollo de las células plasmáticas depende de la inducción de un factor de transcripción fundamental denominado BLIMP-1, que orquesta el proceso de diferenciación. Hay dos tipos de células plasmáticas. Las células plasmáticas de vida corta se generan durante las respuestas ILT en las primeras fases de una respuesta dependiente de los linfocitos T en focos de linfocitos B, como los focos de VLPA que se han descrito antes. Estas células se encuentran generalmente en órganos linfáticos secundarios y en tejidos no linfáticos periféricos. Después de la reacción del centro germinal, las células plasmáticas adquieren la capacidad de alojarse preferencialmente en la médula ósea, donde se mantienen mediante un receptor de la familia BAFF llamado BCMA, y estas células plasmáticas se llaman células plasmáticas de vida larga. Típicamente de 2 a 3 semanas después de la inmunización con un antígeno dependiente de los linfocitos T, la médula ósea se convierte en un importante centro de producción de anticuerpos. Las células plasmáticas de la médula ósea pueden continuar secretando anticuerpos durante meses o incluso años después de que el antígeno ya no esté presente. Estos anticuerpos pueden proporcionar protección inmediata si posteriormente se establece contacto nuevo con el antígeno, como un microorganismo. Se estima que casi la mitad de los anticuerpos de la sangre de un adulto sano es producida por las células plasmáticas de vida prolongada, y son específicos para antígenos que se encontraron en el pasado. Los anticuerpos secretados entran en la circulación y en las secreciones mucosas, aunque las células productoras de anticuerpos no circulen.

La diferenciación de los linfocitos B desde células que reconocen antígenos y que expresan receptores IgD membrana para antígenos hasta células efectoras que secretan activamente anticuerpos supone alteraciones morfológicas importantes, especialmente de componentes del retículo endoplásmico y de la vía secretora, y también incluye un cambio de la expresión del gen de la cadena pesada de las Ig desde la forma de membrana hasta la forma secretora. Las moléculas de Ig de membrana y secretadas difieren en sus extremos carboxilo terminales (véase capítulo 4, figura 4-6). Por ejemplo, en la IgM secretada, el dominio $C_\mu4$ es seguido por una cola que contiene aminoácidos polares. Por otro lado, en la cadena μ de membrana, $C_\mu4$ es seguido por un espaciador corto, 26 residuos hidrófilos transmembranarios y una cola citoplásmica de tres aminoácidos (lisina, valina y lisina). La transición desde la Ig de membrana a la secretada refleja un cambio del procesamiento del ARN mensajero (ARNm) de la cadena pesada. El transcrito del ARN primario en todos los linfocitos B productores de IgM contiene la secuencia VDJ reorganizada, los cuatro exones C_μ que codifican los dominios de la región constante (C) y los dos exones que codifican los dominios transmembranario y citoplásmico. El procesamiento alternativo de este transcrito, que es regulado por la escisión del ARN y la elección de los puntos de poliadenilación, determina si los exones transmembranario y citoplásmico se incluyen en el ARNm maduro (figura 10-18). En caso positivo, la cadena μ sintetizada contiene los aminoácidos que forman los segmentos transmembranario y citoplásmico y, por tanto, está anclada a la bicapa lipídica de la membrana plasmática. Por otro lado, si el segmento transmembranario queda excluido de la cadena μ, el extremo carboxilo terminal está formado por aproximadamente 20 aminoácidos que constituyen la cola. Como esta proteína no tiene una secuencia de aminoácidos hidrófobos y una cola citoplásmica con carga positiva, no permanece anclada a la membrana del retículo endoplásmico, reside inicialmente en el espacio luminal de la vía secretora y después es secretada. Así, cualquier linfocito B puede sintetizar Ig tanto de membrana como secretadas. A medida que progresa la diferenciación, cada vez más ARNm de las Ig está en la forma que codifica las Ig secretadas. Se desconocen las señales bioquímicas iniciadas por la unión del antígeno a las Ig de membrana y por los linfocitos T cooperadores que regulan este proceso de ayuste alternativo del ARN. Todos los genes C_H contienen exones de membrana similares, y aparentemente todas las cadenas pesadas se pueden expresar en las formas unida a la membrana y secretada. Sin embargo, raras veces se sintetiza la forma secretora de la cadena pesada δ, de modo que la IgD habitualmente está presente únicamente como proteína unida a la membrana.

Generación de linfocitos B de memoria y respuestas inmunitarias humorales secundarias

Algunos de los linfocitos B activados por el antígeno que salen de los centros germinales adquieren la capacidad de sobrevivir durante períodos prolongados, aparentemente sin estimulación antigénica. Se trata de **linfocitos de memoria**, capaces

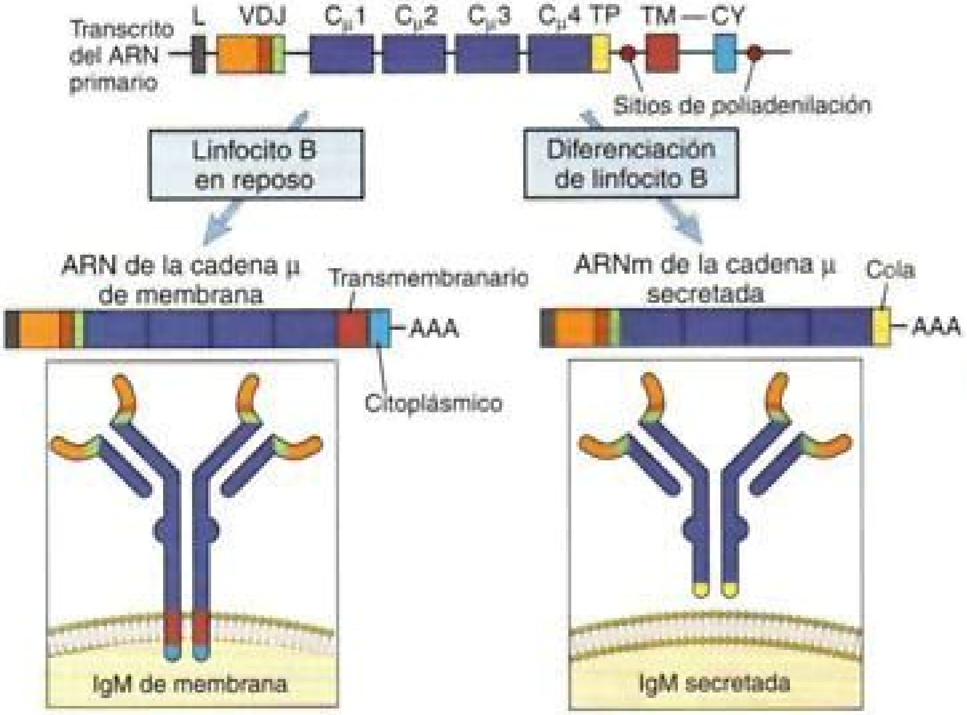

Transcrito del ARN primario
L
VDJ
Cμ1
Cμ2
Cμ3
Cμ4 TP
TM — CY
Sitios de poliadenilación
Linfocito B en reposo
Diferenciación de linfocito B
ARN de la cadena μ de membrana
Transmembranario
AAA
Citoplásmico
ARNm de la cadena μ secretada
Cola
AAA
IgM de membrana
IgM secretada

FIGURA 10-18 Síntesis de las cadenas μ de membrana y secretadas en los linfocitos B. El procesamiento alternativo de un transcrito de ARN primario da lugar a la formación de ARNm para la forma de membrana o secretada de la cadena pesada μ. La diferenciación de los linfocitos B hace que una fracción cada vez mayor de la proteína μ sintetizada esté en la forma secretada. TP, TM y CY se refieren a los segmentos de la cola, transmembranario y citoplásmico, respectivamente. $C_\mu1$, $C_\mu2$, $C_\mu3$ y $C_\mu4$ son cuatro exones del gen C_μ.

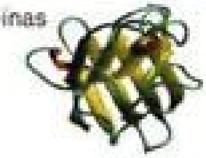
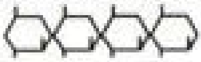
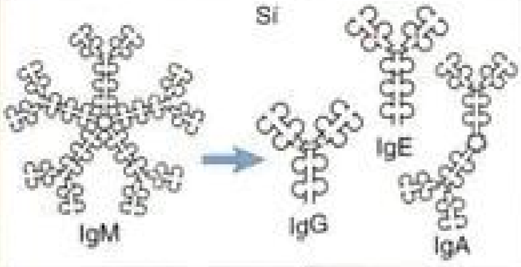
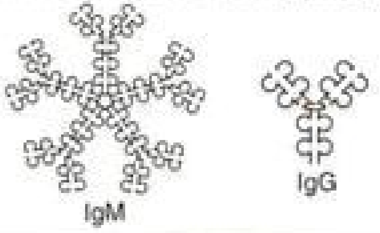
de poner en marcha respuestas rápidas frente a la introducción posterior del antígeno. No se sabe exactamente cómo parte de la progenie del clon de linfocitos B estimulados por el antígeno se diferencia en células secretoras de anticuerpos mientras que otros linfocitos se convierten en linfocitos de memoria de vida prolongada y funcionalmente quiescentes. Algunos linfocitos B de memoria pueden permanecer en el órgano linfático, mientras que otros salen de los centros germinales y recirculan entre el bazo y los ganglios linfáticos. Los linfocitos de memoria típicamente tienen receptores del antígeno con afinidad elevada (mutados) y moléculas de Ig de isotipos cambiados con más frecuencia que los linfocitos B vírgenes. La producción de grandes cantidades de anticuerpos con cambios de isotipos y con afinidad elevada se acelera mucho después de la exposición secundaria a los antígenos, lo que se puede atribuir a la activación de linfocitos de memoria en los centros germinales y a la rápida formación de inmunocomplejos que pueden ser concentrados por las CDF.

Muchas características de las respuestas humorales secundarias a los antígenos proteínicos, y sus diferencias respecto a las respuestas primarias (véase figura 10-2), reflejan la activación previa de los linfocitos B por los linfocitos T cooperadores $CD4^+$. Así, el cambio de clase de la cadena pesada, que es típico de las respuestas secundarias, es inducido por los linfocitos T cooperadores y sus citocinas. La maduración de la afinidad, que aumenta con la estimulación antigénica repetida, también es secundaria a la activación de los linfocitos T y a la mutación somática inducidas por los linfocitos T cooperadores. Estas características se ven habitualmente en respuestas frente a antígenos proteínicos porque sólo los antígenos proteínicos estimulan a linfocitos T cooperadores específicos. Son necesarios anticuerpos con afinidad elevada para neutralizar la infectividad de muchos microorganismos y la patogenicidad de las toxinas microbianas. Por tanto, las vacunas eficaces frente a estos microorganismos deben inducir maduración de la afinidad y formación de linfocitos B de memoria, y estos dos fenómenos sólo se producirán si las vacunas son capaces de activar a los linfocitos T cooperadores. Este concepto se ha aplicado al diseño de vacunas frente a algunas infecciones bacterianas en las que el antígeno específico al que se dirigen es un polisacárido capsular, que es incapaz de estimular a los linfocitos T. En estos casos el polisacárido se une covalentemente a una proteína extraña para formar el equivalente a un conjugado hapteno-transportador, que sí activa a los linfocitos T cooperadores. Estas vacunas, que se denominan **vacunas conjugadas**, inducen anticuerpos con afinidad elevada y memoria con más facilidad que las vacunas de polisacáridos sin proteínas unidas.

RESPUESTAS HUMORALES FRENTE A ANTÍGENOS INDEPENDIENTES DE LOS LINFOCITOS T

Muchos antígenos no proteínicos, como los polisacáridos y los lípidos, estimulan la producción de anticuerpos sin linfocitos T cooperadores, y estos antígenos y las respuestas que ocasionan se denominan independientes del timo o independientes de los linfocitos T. Estas respuestas humorales difieren en varios aspectos de las respuestas frente a los antígenos proteínicos dependientes de linfocitos T (tabla 10-2).

Tabla 10-2. Propiedades de los antígenos dependientes e independientes del timo

	Antígeno dependiente del timo	Antígeno independiente del timo
Naturaleza química	Proteínas 	Antígenos poliméricos, especialmente polisacáridos; también glucolípidos, ácidos nucleicos 
Características de la respuesta humoral		
Cambio de isotipo	Sí 	Escaso o nulo: puede haber algo de IgG 
Maduración de la afinidad	Sí	No
Respuesta secundaria (linfocitos B de memoria)	Sí	Sólo se ve con algunos antígenos (p. ej., polisacáridos)

Como ya se ha analizado en las secciones previas, las respuestas humorales frente a antígenos proteínicos precisan la participación de linfocitos T cooperadores, y los linfocitos T cooperadores estimulan el cambio de isotipo, la maduración de la afinidad y la memoria prolongada. Por el contrario, los anticuerpos que se producen en sin la cooperación de los linfocitos T son generalmente de baja afinidad e incluyen principalmente IgM, con un escaso cambio de isotipo a algunos subtipos de IgG.

Los antígenos ILT más importantes son polisacáridos, glucolípidos de membrana y ácidos nucleicos, todos los cuales inducen la producción de anticuerpos específicos en animales deficientes en linfocitos T. Estos antígenos no pueden ser procesados y presentados asociados a moléculas del CPH, y por tanto no pueden ser reconocidos por los linfocitos T cooperadores. La mayoría de los antígenos ILT son polivalentes y están formados por múltiples epítopos antigénicos idénticos. Estos antígenos polivalentes pueden inducir el máximo entrecruzamiento de complejos RLB sobre linfocitos B específicos, lo que da lugar a su activación sin la necesidad de la cooperación de los linfocitos T afines. Además, muchos polisacáridos activan el sistema del complemento por la vía alternativa, generando C3d, que se une al antígeno y estimula la activación de los linfocitos B (véase figura 10-5). Las respuestas de los efectos B frente a los antígenos ILT también dependen de señales adicionales procedentes de receptores de la familia BAFF que responden a factores de crecimiento producidos por las CD y los macrófagos, y de los RLT.

Las respuestas humorales frente a los antígenos ILT se producen en localizaciones anatómicas particulares de los tejidos linfáticos. Las respuestas ILT pueden iniciarse en el bazo, la médula ósea, la cavidad peritoneal y las localizaciones mucosas. Los macrófagos localizados en las zonas marginales que rodean a los folículos linfáticos del bazo son particularmente eficientes en el atrapamiento de polisacáridos cuando estos antígenos se inyectan por vía intravenosa. Los **linfocitos B de la zona marginal** son un subconjunto diferente de linfocitos B que responden principalmente a polisacáridos y sintetizan IgM después de su activación y diferenciación en células plasmáticas de vida corta. Los antígenos ILT pueden persistir períodos prolongados en las superficies de los macrófagos de la zona marginal, donde son reconocidos por linfocitos B específicos. Otro linaje de linfocitos B que responde fácilmente a los antígenos ILT es el linaje de los **linfocitos B B-1**. La mayoría de los linfocitos B B-1 procede de células progenitoras hepáticas fetales y están expuestos a los antígenos principalmente en el peritoneo y en las localizaciones mucosas.

La importancia práctica de los antígenos ILT es que muchos polisacáridos de la pared celular bacteriana pertenecen a esta categoría, y la inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa del huésped frente a infecciones por estas bacterias encapsuladas. Por este motivo, las personas que tienen deficiencias congénitas o adquiridas de la inmunidad humoral son especialmente susceptibles a infecciones potencialmente mortales por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus*. Además, los antígenos ILT contribuyen a la generación de **anticuerpos naturales,** que están presentes en la circulación de los individuos normales y aparentemente se producen sin una exposición evidente a patógenos. La mayoría de los anticuerpos espontáneos son anticuerpos con afinidad baja frente a carbohidratos, que probablemente estén producidos por los linfocitos B peritoneales B-1 estimulados por las bacterias que colonizan el tubo digestivo y por los linfocitos B de la zona marginal del bazo. Los anticuerpos frente a los antígenos glucolipídicos de los grupos sanguíneos A y B son ejemplos de estos anticuerpos naturales.

Algunos antígenos no proteínicos independientes de los linfocitos T inducen isotipos de Ig distintos a IgM. En los seres humanos la clase de anticuerpos dominante inducida por el polisacárido capsular neumocócico es IgG2. En ratones modificados mediante ingeniería genética para que carezcan de CD40, la IgE y muchos isotipos de IgG son apenas detectables en el suero, aunque las concentraciones de IgG3 (similar a la IgG2 humana) y de IgA en el suero están reducidas sólo aproximadamente hasta la mitad de su concentración normal. Sin linfocitos T, la actuación de BAFF y APRIL sobre células de origen mielocítico, como las CD y los macrófagos, puede inducir la síntesis de AID en linfocitos B activados por el antígeno. Esto se puede facilitar además por la activación de los RLT sobre estos linfocitos B. Además, citocinas como el TGF-β, que ayudan a mediar el cambio a IgA, son secretadas por muchas células no linfáticas en las localizaciones mucosas y pueden contribuir a la síntesis de anticuerpos IgA dirigidos contra antígenos proteínicos.

A pesar de su incapacidad de activar específicamente a los linfocitos T cooperadores, muchas vacunas de polisacáridos, como la vacuna antineumocócica, inducen una inmunidad protectora prolongada. Se producen respuestas secundarias rápidas e intensas típicas de las respuestas de memoria (pero sin mucho cambio de isotipo ni maduración de la afinidad) con la exposición secundaria a estos antígenos carbohidratos. El fenómeno de memoria de la IgM se ha demostrado claramente en el ratón, y tanto en los ratones como en los seres humanos los linfocitos B de memoria ILT se pueden definir genotípicamente por marcadores de superficie celular específicos. En los seres humanos estos linfocitos de memoria expresan concentraciones elevadas de CD27 y de IgM o IgD, mientras que en los ratones los linfocitos de memoria IgM peritoneales, también conocidos como linfocitos B B-1b, expresan concentraciones elevadas de IgM y de la integrina Mac-1.

RETROALIMENTACIÓN POR ANTICUERPOS: REGULACIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS HUMORALES POR LOS RECEPTORES FC

Los anticuerpos secretados inhiben la activación continua de los linfocitos B formando complejos antígeno-anticuerpo que se unen simultáneamente a los receptores del antígeno y a los receptores de Fcγ de los linfocitos B específicos de antígeno (figura 10-19). Esta es la explicación de un fenómeno denominado **retroalimentación por anticuerpos**, que se refiere a la inhibición de la síntesis de anticuerpos por los anticuerpos IgG secretados. Los anticuerpos IgG inhiben la activación de los linfocitos B formando complejos con el antígeno, y estos complejos se unen a un receptor de los linfocitos B para las porciones Fc de las IgG, denominado receptor de la FcγII (FcγRIIB, o CD32). (La biología de los receptores de Fc se analiza en el capítulo 14.) El dominio citoplásmico de FcγRIIB contiene una secuencia de seis aminoácidos (isoleucina-x-tirosina-x-x-leucina) que comparten otros receptores del sistema inmunitario que median

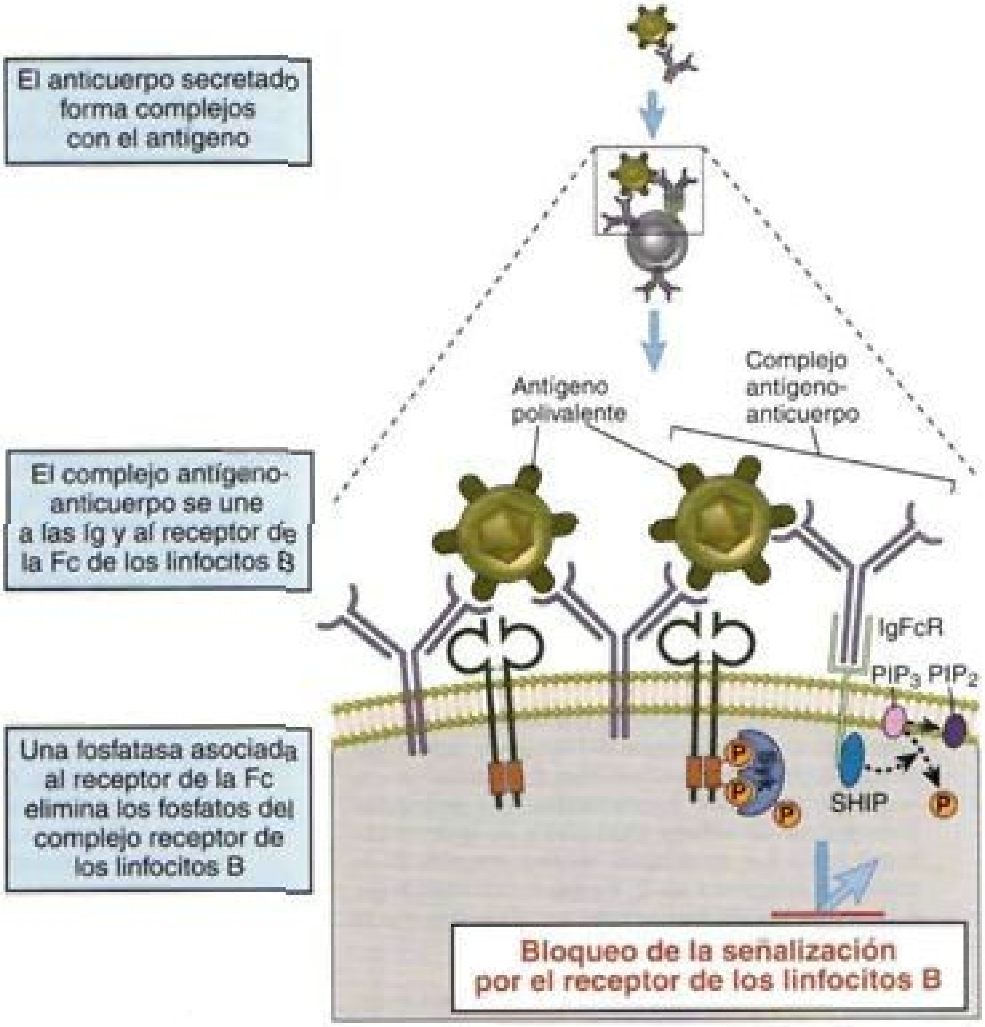

El anticuerpo secretado forma complejos con el antígeno
El complejo antígeno-anticuerpo se une a las Ig y al receptor de la Fc de los linfocitos B
Una fosfatasa asociada al receptor de la Fc elimina los fosfatos del complejo receptor de los linfocitos B
Antígeno polivalente
Complejo antígeno-anticuerpo
IgFcR
PIP3 PIP2
P
SHIP
Bloqueo de la señalización por el receptor de los linfocitos B

FIGURA 10-19 Regulación de la activación de los linfocitos B por los receptores para el Fc de las Ig. Los complejos antígeno-anticuerpo se pueden unir simultáneamente a las Ig de membrana (a través del antígeno) y al receptor FcγRIIB a través de la porción Fc del anticuerpo. Como consecuencia de esta ocupación simultánea de los receptores, las fosfatasas asociadas a la cola citoplásmica de FcγRIIB inhiben la transmisión de señales por el complejo RLB y bloquean la activación de los linfocitos B.

señales negativas, como los receptores inhibidores de los linfocitos NK (véase capítulo 2). Por analogía a los ITAM, este motivo inhibidor se denomina motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en la tirosina (ITIM). Cuando el receptor de la Fcγ de los linfocitos B está ocupado, el ITIM del receptor es fosforilado en las tirosinas, y forma un punto de anclaje para la inositol 5-fosfatasa SHIP (inositol fosfatasa que contiene el dominio SH2). La fosfatasa SHIP reclutada hidroliza un fosfato del intermediario lipídico de transmisión de señales PIP_3. Por este mecanismo, la ocupación de FcγRII pone fin a la respuesta de los linfocitos B frente al antígeno. Los complejos antígeno-anticuerpo interactúan simultáneamente con el receptor del antígeno (a través del antígeno) y con el FcγRIIB (a través del anticuerpo), y esto aproxima las fosfatasas inhibidora a los receptores del antígeno cuya transmisión de señales se bloquea.

La retroalimentación por anticuerpos mediada por el receptor de la Fc es un mecanismo de control fisiológico de las respuestas inmunitarias humorales porque es activado por el anticuerpo secretado y bloquea la producción adicional de anticuerpos. Ya hemos afirmado en este capítulo que los anticuerpos también pueden amplificar la síntesis de anticuerpos mediante la activación del complemento y la generación de C3d. No está claro en qué circunstancias los anticuerpos secretados proporcionan amplificación mediada por el complemento o inhibición mediada por el receptor de la Fc. Una probable situación es que en las primeras fases de las respuestas inmunitarias humorales los anticuerpos IgM (que activan al complemento pero no se unen al receptor de la Fcγ) participan en la amplificación, mientras que la síntesis creciente de IgG produce inhibición mediante retroalimentación.

La importancia de la inhibición mediada por FcγRIIB se demuestra por la síntesis incontrolada de anticuerpos que se ve en ratones en los que se ha inactivado el gen que codifica este receptor. Un polimorfismo del gen *FcγRIIB* se ha asociado a la susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico (LES) en los seres humanos. Además, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es un tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias que se desarrolló empíricamente. Actualmente se propone que a concentraciones elevadas, los anticuerpos administrados, que contienen cantidades importantes de IgG agregada, ocupan los FcγRIIB de los linfocitos B lo suficiente para proporcionar señales inhibidoras.

Los linfocitos B expresan otro receptor inhibidor llamado CD22. CD22 es una lectina que se une al ácido α2,6 siálico; se desconoce su ligando natural, y no se sabe cómo es ocupado durante las respuestas fisiológicas de los linfocitos B. Sin embargo, los ratones con inactivación génica que carecen de CD22 muestran un gran aumento de la activación de los linfocitos B, igual que los ratones en los que se ha mutado CD22 de modo que ya no se una a los ligandos que contienen ácido α2,6 siálico. La cola citoplásmica de esta molécula contiene un ITIM que, cuando se fosforila, se une al dominio SH2 de la tirosina fosfatasa SHP-1. SHP-1 elimina fosfatos de los residuos de tirosina de los ITAM de Igα de Igβ y de esta forma suprime la transmisión de señales del RLB. Una cepa de ratón denominada *apolillado*, que tiene una autoinmunidad intensa con activación incontrolada de los linfocitos B y producción incontrolada de anticuerpos, tiene una mutación natural de SHP-1.

RESUMEN

- En las respuestas inmunitarias humorales los linfocitos B son activados por antígenos y secretan anticuerpos que actúan eliminando el antígeno. Los antígenos, tanto proteínicos como no proteínicos, pueden estimular las respuestas humorales. Las respuestas de los linfocitos B frente a los antígenos proteínicos precisan la contribución de linfocitos T cooperadores CD4$^+$ específicos para el antígeno.

- La activación de los linfocitos B se inicia por el agrupamiento de los receptores del antígeno (IgM e IgD de membrana sobre los linfocitos B vírgenes) por la unión de antígenos multivalentes. Las moléculas transmisoras de señales asociadas a las Ig de membrana Igα e Igβ transducen señales después de la unión del antígeno a las Ig, y estas señales dan lugar a la activación de factores de transcripción y a la expresión de diversos genes.

- Las respuestas de los linfocitos B dependientes de los linfocitos T cooperadores frente a los antígenos proteínicos precisan la activación inicial de los linfocitos T vírgenes en las zonas de linfocitos T y de los linfocitos B en los folículos linfáticos de los órganos linfáticos. Los linfocitos activados migran los unos hacia los otros e interactúan en los bordes de los folículos, donde los linfocitos B presentan el antígeno a los linfocitos T cooperadores.

- Los linfocitos T cooperadores activados expresan el CD40L, que ocupa el receptor CD40 de los linfocitos B, y los linfocitos T secretan citocinas que se unen a receptores de citocinas de los linfocitos B. La combinación de las señales de CD40 y de las citocinas estimula la proliferación y la diferenciación iniciales de los linfocitos B y la formación de focos extrafoliculares de células secretoras de anticuerpos.

- Los centros germinales se forman dentro de los folículos de los órganos linfáticos periféricos cuando los linfocitos B activados migran hacia los folículos y proliferan. Los fenómenos tardíos de las respuestas humorales dependientes de linfocitos T, incluyendo la maduración de la afinidad y la generación de linfocitos B de memoria, así como un cambio de isotipo extenso, tienen lugar dentro de los centros germinales.

- Las señales derivadas de los linfocitos T cooperadores, incluyendo el CD40L y las citocinas, inducen el cambio de isotipo en los linfocitos B mediante un proceso de recombinación de cambio, que da lugar a la producción de diversos isotipos de Ig. El cambio de isotipo precisa la inducción de AID, una citidinadesaminasa que convierte citosina en uracilo en el ADN monocatenario, y diferentes citocinas permiten el acceso de AID a varios *locus* de las cadenas pesadas en localización 3'. Diferentes isotipos median diferentes funciones efectoras.

- La maduración de la afinidad hace que los anticuerpos tengan mayor afinidad durante el transcurso de una respuesta humoral dependiente de los linfocitos T. La maduración de la afinidad se debe a la hipermutación somática de los genes de las cadenas pesadas y ligeras de las Ig, seguida por la supervivencia selectiva de los linfocitos B que sintetizan anticuerpos de afinidad elevada y se unen al antígeno presentado por las CDF de los centros germinales.

- Parte de la progenie de los linfocitos B de los centros germinales se diferencia en células plasmáticas secretoras de anticuerpos que migran hacia regiones extrafoliculares de los órganos linfáticos secundarios y a la médula ósea. Otra parte de la progenie se convierte en linfocitos B de memoria que viven periodos prolongados, recirculan entre los ganglios linfáticos y el bazo y responden rápidamente a las exposiciones posteriores a los antígenos diferenciándose en secretores de anticuerpos de afinidad elevada.

- Los antígenos ILT son antígenos no proteínicos que inducen respuestas inmunitarias humorales sin la participación de los linfocitos T cooperadores. Muchos antígenos ILT, incluyendo polisacáridos, glucolípidos de membrana y ácidos nucleicos, son polivalentes, pueden entrecruzar múltiples moléculas de Ig de membrana de un linfocito B y activan el complemento, activando de esta forma a los linfocitos B sin cooperación de los linfocitos T. Los antígenos ILT estimulan las respuestas humorales en las que hay un cambio de la clase de las cadenas pesadas, una maduración de la afinidad y una generación de linfocitos B de memoria escasos o nulos porque estas características dependen de los linfocitos T cooperadores, que no son activados por los antígenos no proteínicos.

- La retroalimentación por anticuerpos es un mecanismo mediante el cual las respuestas inmunitarias humorales son inhibidas cuando se han sintetizado anticuerpos suficientes y hay complejos anticuerpo-antígeno solubles. Las Ig de membrana de los linfocitos B y el receptor de los linfocitos B para las porciones Fc de la IgG, llamado FcγRIIB, se agrupan por los complejos anticuerpo-antígeno. Esto activa una cadena de transmisión de señales inhibidora a través de la cola citoplásmica de FcγRIIB que finaliza la activación de los linfocitos B.

Bibliografía seleccionada

Calame KL, K-I Lin, and C Tunyaplin. Regulatory mechanisms that determine the development and function of plasma cells. Annual Review of Immunology 21:205–230, 2003.

Carroll MC. The complement system in B cell regulation. Molecular Immunology 41:141–146, 2004.

Chaudhuri J, and FW Alt. Class-switch recombination: interplay of transcription, DNA deamination and DNA repair. Nature Reviews Immunology 4:541–552, 2004.

DeFranco AL. B-cell activation 2000. Immunological Reviews 176:5–9, 2000.

De Villartay JP, A Fischer, and A Durandy. The mechanisms of immune diversification and their disorders. Nature Reviews Immunology 3:962–972, 2003.

Dudley DD, J Chaudhuri, CH Bassing, and FW Alt. Mechanism and control of V(D)J recombination versus class switch recombination: similarities and differences. Adv Immunol 86:43–112, 2005.

Hardy RR. B-1 B cell development. Journal of Immunology 176:2749–2754, 2006.

Hayakawa K, and RR Hardy. Development and function of B-1 cells. Current Opinion in Immunology 12:346–353, 2000.

Honjo T, H Nagaoka, R Shinkura, and M Muramatsu. AID to overcome the limitations of genomic information. Nature Immunology 6:655–661, 2005.

Kurosaki T. Regulation of B cell signal transduction by adapter proteins. Nature Reviews Immunology 2:354–363, 2002.

Manz RA, AE Hauser, F Hiepe, and A Radbruch. Maintenance of serum antibody levels. Annual Review of Immunology 23:367–386, 2005.

Martin F, and AC Chan. B cell immunobiology in disease: evolving concept from the clinic. Annual Review of Immunology 24:467–496, 2006.

McHeyzer-Williams LJ, and MG McHeyzer-Williams. Antigen-specific memory B cell development. Annual Review of Immunology 23:487–513, 2005.

Mills DM, and JC Cambier. B lymphocyte interactions during cognate interactions with $CD4^+$ T lymphocytes: molecular dynamics and immunological consequences. Seminars in Immunology 15:325–329, 2003.

Neuberger MS, RS Harris, J Di Noia, and SK Petersen-Mahrt. Immunity through DNA deamination. Trends in Biochemical Sciences 28:305–312, 2003.

Pierce SK. Lipid rafts and B cell activation. Nature Reviews Immunology 2:96–105, 2002.

Przylepa J, C Himes, and G Kelsoe. Lymphocyte development and selection in germinal centers. Current Topics in Microbiology and Immunology 229:85–104, 1998.

Radbruch A et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. Nature Reviews Immunology 6:741–750, 2006.

Ravetch JV, and LL Lanier. Immune inhibitory receptors. Science 290:84–89, 2000.

Capítulo 11

TOLERANCIA INMUNITARIA

Características generales y mecanismos de la tolerancia inmunitaria, 244

Tolerancia de los linfocitos T, 246
  Tolerancia central en los linfocitos T, 246
  Tolerancia periférica en los linfocitos T, 248

Tolerancia de los linfocitos B, 258
  Tolerancia central en los linfocitos B, 258
  Tolerancia periférica en los linfocitos B, 259

Tolerancia inducida por antígenos proteínicos extraños, 260

Homeostasis en el sistema inmunitario: finalización de las respuestas inmunitarias normales, 260

Resumen, 262

La tolerancia inmunitaria se define como la falta de respuesta frente a un antígeno inducida por la exposición previa a ese antígeno. Cuando los linfocitos específicos entran en contacto con el antígeno, los linfocitos se pueden activar, produciendo respuestas inmunitarias, o se pueden inactivar o eliminar, dando lugar a tolerancia. Diferentes formas del mismo antígeno pueden inducir una respuesta inmunitaria o tolerancia. Los antígenos que inducen tolerancia se denominan **tolerógenos**, o antígenos tolerógenos, para distinguirlos de los inmunógenos, que generan inmunidad. Un único antígeno puede ser inmunógeno o tolerógeno dependiendo de cómo es reconocido por linfocitos específicos. La tolerancia a los antígenos propios, también llamada **autotolerancia**, es una propiedad fundamental del sistema inmunitario normal. En este capítulo se analiza la tolerancia inmunitaria principalmente en el contexto de la autotolerancia y se resume cómo puede fallar la autotolerancia. También se menciona la relación de este fenómeno con la falta de reactividad ante los antígenos extraños. Se concluye con un análisis de los mecanismos mediante los cuales finalizan las respuestas inmunitarias normales.

La tolerancia inmunitaria es importante por varios motivos:

- ***Los individuos normales presentan tolerancia ante sus propios antígenos (autoantígenos) porque los linfocitos que reconocen los antígenos propios mueren o son inactivados, o cambian de especificidad*** (figura 11-1). Todos los individuos heredan prácticamente los mismos genes del receptor del antígeno, y estos genes se recombinan y se expresan en los linfocitos a medida que maduran los linfocitos a partir de las células progenitoras. Los mecanismos moleculares que producen genes de receptores del antígeno funcionales a partir de las secuencias de la línea germinal son aleatorios y no están influidos por lo que sea extraño o propio para cada individuo. No es sorprendente que durante este proceso de generación de un repertorio variado, algunos linfocitos T y B en desarrollo de todos los individuos puedan expresar receptores capaces de reconocer moléculas normales de ese individuo, es decir, antígenos propios. Por tanto, existe el riesgo de que los linfocitos reaccionen contra las células y tejidos del individuo, y de que produzcan lesiones. Los mecanismos de la tolerancia inmunitaria tienen como objetivo impedir estas reacciones.

  La importancia de la autotolerancia para la salud de los individuos se reconoció desde los primeros días de la inmunología. En el capítulo 1 se presentó el concepto de discriminación entre lo propio y lo no propio, que es la capacidad del sistema inmunitario de reconocer a los antígenos extraños y responder a ellos, pero no a los antígenos propios. Burnet añadió a su hipótesis de la selección clonal el corolario de que los linfocitos específicos de los antígenos propios son eliminados para impedir las reacciones inmunitarias contra los antígenos propios. Como se verá más adelante en este capítulo, la autotolerancia se mantiene por varios mecanismos diferentes que impiden la maduración y la activación de linfocitos autorreactivos potencialmente perjudiciales. El fallo de la autotolerancia da lugar a reacciones inmunitarias contra antígenos propios. Estas reacciones se denominan autoinmunidad, y las enfermedades que producen se llaman enfermedades autoinmunitarias. La patogenia y las características clinicopatológicas de las enfermedades autoinmunitarias se analizarán en el capítulo 18. La definición de los mecanismos de la autotolerancia es la clave para conocer los mecanismos de la autoinmunidad.

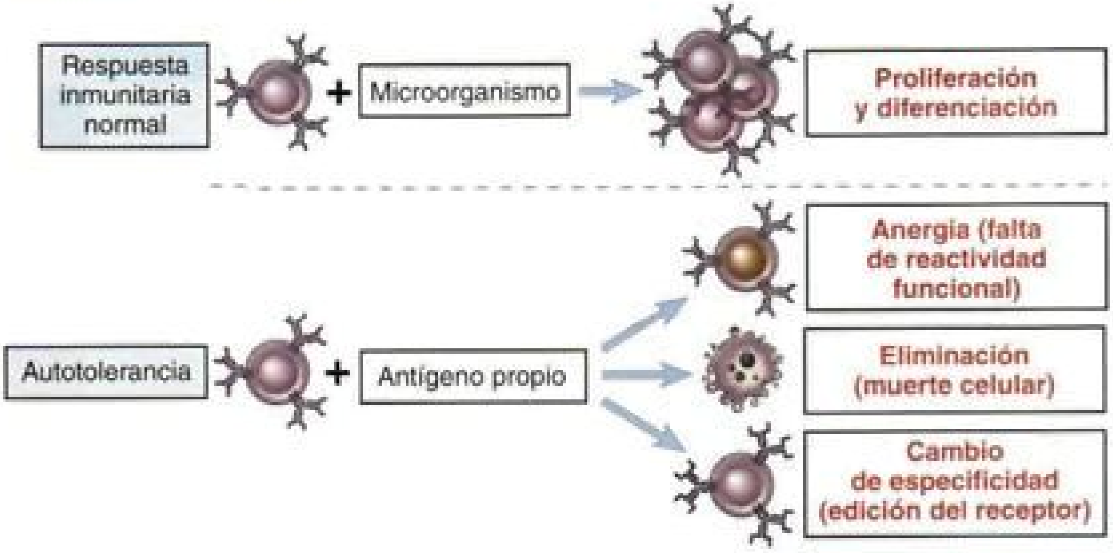

Respuesta inmunitaria normal
+
Microorganismo
Proliferación y diferenciación
Autotolerancia
+
Antígeno propio
Anergia (falta de reactividad funcional)
Eliminación (muerte celular)
Cambio de especificidad (edición del receptor)

FIGURA 11-1 **Destino de los linfocitos después de su encuentro con los antígenos.** En una respuesta inmunitaria normal los microorganismos estimulan la proliferación y la diferenciación de linfocitos específicos de antígeno. (Los antígenos microbianos típicamente son reconocidos por linfocitos en presencia de coestimuladores y por respuestas inmunitarias innatas, que no se muestran.) Los antígenos propios pueden inducir una ausencia de respuesta funcional o la muerte de los linfocitos específicos de antígeno o un cambio de la especificidad de los receptores, lo que hace que estos linfocitos sean incapaces de responder al antígeno (autotolerancia). Algunos antígenos no provocan ninguna respuesta (ignorancia), pero los linfocitos son capaces de responder a un encuentro posterior con el antígeno (no se muestra). Esta ilustración muestra linfocitos B; los mismos principios generales se aplican a los linfocitos T.

- ***Los antígenos extraños se pueden administrar en formas que inhiban las respuestas inmunitarias mediante la inducción de tolerancia en linfocitos específicos.*** Algunos microorganismos y tumores pueden escapar al ataque inmunitario induciendo la ausencia de reactividad de linfocitos específicos. Muchos de los mecanismos de la tolerancia a los antígenos extraños son similares a los de la autotolerancia de los linfocitos maduros. Los métodos de inmunización eficaces están diseñados para potenciar la inmunogenia de los antígenos administrándolos de formas que favorezcan la activación de los linfocitos y que impidan la inducción de tolerancia.
- ***Se puede aprovechar la inducción de tolerancia inmunitaria como abordaje terapéutico para evitar respuestas inmunitarias perjudiciales.*** Se están dedicando muchos esfuerzos a la elaboración de estrategias para inducir tolerancia para tratar enfermedades autoinmunitarias y alérgicas y para evitar el rechazo de los trasplantes de órganos. La inducción de tolerancia también puede ser útil para evitar reacciones inmunitarias frente a los productos de los genes recién expresados en protocolos de genoterapia y para evitar reacciones frente a proteínas inyectadas en pacientes con deficiencias de estas proteínas (p. ej., hemofílicos tratados con factor VIII).

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y MECANISMOS DE LA TOLERANCIA INMUNITARIA

La autotolerancia de las poblaciones de linfocitos T y B tiene varias características, y muchas de ellas también son características de la tolerancia a antígenos extraños.

- ***La tolerancia se debe al reconocimiento de los antígenos por linfocitos específicos.*** Los principales avances que permitieron que los inmunólogos estudiaran la tolerancia fueron la capacidad de inducir este fenómeno en animales mediante su exposición a antígenos definidos en diversas condiciones, y posteriormente de analizar las funciones de los linfocitos que habían entrado en contacto con los antígenos tolerógenos. Los primeros estudios de tolerancia mostraron que se podía inducir por el reconocimiento de los antígenos durante la vida fetal o neonatal. Estos estudios iniciales también mostraron que el fenómeno de la tolerancia mostraba una de las principales características de los linfocitos, como es la especificidad por los antígenos.

- Los resultados que establecieron definitivamente que la tolerancia es un fenómeno específico desde el punto de vista inmunitario que se podía inducir experimentalmente procedieron de los estudios de rechazo de injertos en ratones consanguíneos que realizaron Peter Medawar y cols. en los años cincuenta. Un ratón adulto de la cepa A rechazará un injerto cutáneo de un ratón alógeno de la cepa B que difiere de la cepa A en el complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Si al ratón de la cepa A se le inyectaron células sanguíneas de la cepa B durante la vida neonatal (las células de la sangre actúan como fuente de antígenos de la cepa B), las células infectadas no serán rechazadas (porque el recién nacido es inmunodeficiente), y números pequeños sobrevivirán indefinidamente en el receptor, que ahora se convierte en una quimera. Este receptor de la cepa A aceptará un injerto de la cepa B incluso después de hacerse adulto. Sin embargo, el receptor de la cepa A rechazará injertos cutáneos de todas las cepas de ratones cuyos CPH sean diferentes al de la cepa B. Por tanto, la tolerancia al injerto es un fenómeno específico desde el punto de vista inmunitario. Estos experimentos llevaron a la hipótesis de que la exposición de los linfocitos en desarrollo a antígenos extraños induce tolerancia a estos antígenos. La persistencia de las células linfáticas alógenas en un hospedador se denomina microquimerismo hematopoyético, y se está estudiando como posible abordaje para evitar el rechazo del injerto en seres humanos. Aún no se ha definido por completo el mecanismo de esta forma de tolerancia.

- ***Se puede inducir autotolerancia en linfocitos autorreactivos inmaduros en los órganos linfáticos generadores (tolerancia central) o en los linfocitos maduros de las localizaciones periféricas (tolerancia periférica)*** (figura 11-2). La tolerancia central garantiza que el repertorio de los linfocitos maduros no pueda reconocer a los antígenos propios que estén presentes en los órganos linfáticos generadores (el timo para los linfocitos T y la médula ósea para los linfocitos B, también denominados órganos linfáticos «centrales»). Estos antígenos incluyen antígenos propios ubicuos, o diseminados ampliamente, así como algunos antígenos de tejidos periféricos que se expresan en los órganos linfáticos generadores, específicamente el timo. Sin embargo, la tolerancia central no explica la falta de reactividad frente a los antígenos que se expresan sólo en los tejidos periféricos. La tolerancia a esos antígenos propios específicos de tejido se mantiene por mecanismos periféricos.
- ***La tolerancia central se produce porque durante su maduración en los órganos linfáticos generadores, todos los linfocitos pasan por una fase en el que el contacto con el antígeno da lugar a la muerte celular, a la expresión de nuevos receptores del antígeno o un cambio de las capacidades funcionales.*** Los únicos antígenos que están presentes normalmente en el timo y en la médula ósea son antígenos propios porque los antígenos extraños que entran desde el medio externo no son transportados hasta el timo, sino que son captados y transportados hasta los órganos linfáticos periféricos, como los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfáticos de las mucosas. Por tanto, en los órganos linfáticos generadores los linfocitos en desarrollo entran normalmente en contacto sólo con antígenos propios en concentraciones elevadas. Esta interacción de los linfocitos inmaduros con los antígenos propios tiene varias consecuencias posibles: los linfocitos pueden morir mediante apoptosis (denominada **eliminación clonal**, véase capítulo 8); muchos linfocitos B inmaduros no mueren, sino que modifican sus recepto-

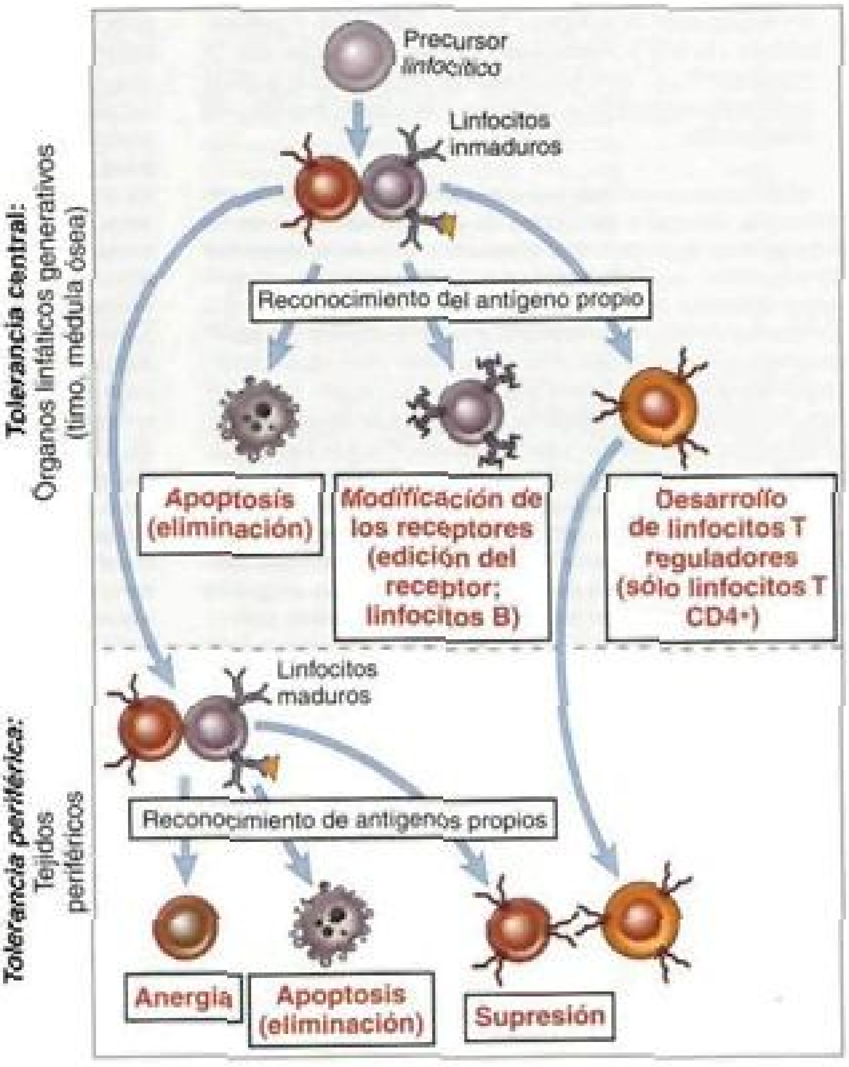

Precursor
linfocítico
Linfocitos
inmaduros
Tolerancia central:
Órganos linfáticos generativos
(timo, médula ósea)
Reconocimiento del antígeno propio
Apoptosis
(eliminación)
Modificación de
los receptores
(edición del
receptor;
linfocitos B)
Desarrollo
de linfocitos T
reguladores
(sólo linfocitos T
CD4+)
Linfocitos
maduros
Tolerancia periférica:
Tejidos
periféricos
Reconocimiento de antígenos propios
Anergia
Apoptosis
(eliminación)
Supresión

FIGURA 11-2 Tolerancia central y periférica frente a antígenos propios. Los linfocitos inmaduros específicos para los antígenos propios pueden entrar en contacto con estos antígenos en los órganos linfáticos generadores y son eliminados, cambian su especificidad (sólo los linfocitos B) o (en el caso de los linfocitos T CD4+) se convierten en linfocitos reguladores (tolerancia central). Algunos linfocitos autorreactivos pueden madurar y entrar en los tejidos periféricos y pueden ser inactivados o eliminados por el encuentro con antígenos propios en estos tejidos, o son suprimidos por los linfocitos T reguladores (tolerancia periférica). (Obsérvese que los linfocitos T reconocen los antígenos presentados por células presentadoras de antígenos, que no se muestran.)

res y dejan de reconocer el antígeno propio (denominado **edición del receptor**); y algunos linfocitos T CD4$^+$ se diferencian en **linfocitos T reguladores**, que migran hasta la periferia e impiden las reacciones frente a los antígenos propios (véase figura 11-2). Tanto la eliminación clonal como la edición del receptor representan mecanismos de selección negativa durante la maduración de los linfocitos.

- ***La tolerancia periférica se produce cuando los linfocitos maduros que reconocen los antígenos propios se hacen incapaces de responder a esos antígenos, o pierden su viabilidad y se convierten en linfocitos de vida corta, o se les induce para que mueran mediante apoptosis.*** La tolerancia periférica tiene su máxima importancia en el mantenimiento de la falta de actividad frente a los antígenos propios que se expresan en los tejidos periféricos y no en los órganos linfáticos generadores, y para la tolerancia a los antígenos propios que se expresan durante la vida adulta, después de la generación de linfocitos maduros. El repertorio de los linfocitos maduros contiene células capaces de reconocer a esos antígenos propios, y las respuestas de los linfocitos maduros frente a estos antígenos están estrechamente reguladas para mantener la autotolerancia.
- ***Es probable que algunos antígenos propios sean ignorados por el sistema inmunitario, de modo que los linfocitos entren en contacto con el antígeno propio pero no respondan de ninguna forma detectable y permanezcan viables y funcionales.*** No se ha establecido la importancia de este fenómeno de «ignorancia» para el mantenimiento de la autotolerancia, y no se analiza con más detalle.

Se desconoce cuántos y qué antígenos propios inducen tolerancia central o periférica (o son ignorados). Esto se debe principalmente a que el estudio de la autotolerancia ha sido difícil; los linfocitos específicos frente a los antígenos propios no están presentes en un individuo normal o un animal de experimentación, o no son activos. En cualquier caso, estos linfocitos no se pueden identificar analizando sus respuestas frente a un antígeno propio. Métodos experimentales, especialmente la creación de ratones transgénicos con inactivación y activación génica, y la identificación de los genes que están mutados en algunas enfermedades autoinmunitarias, han proporcionado modelos útiles para analizar la autotolerancia, y muchos de nuestros conceptos actuales se basan en estudios con estos modelos (cuadro 11-1). Un principio general que ha surgido a partir de estos estudios es que la elección entre la activación de los linfocitos y la tolerancia está determinada por las propiedades de los antígenos, por la fase de la maduración de los linfocitos específicos frente al antígeno y por los tipos de estímulos recibidos cuando estos linfocitos entran en contacto con los antígenos propios. En las secciones siguientes se va a analizar la tolerancia central y periférica primero en los linfocitos T y después en los linfocitos B, pero muchos aspectos de los procesos son comunes a ambos linajes.

TOLERANCIA DE LOS LINFOCITOS T

La tolerancia de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ es una forma eficaz de impedir las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteicos porque los linfocitos T cooperadores no son necesariamente inductores de respuestas inmunitarias celulares y humorales frente a proteínas. Esta observación ha sido el impulso para una gran cantidad de trabajo sobre los mecanismos de la tolerancia en los linfocitos T CD4$^+$. Los inmunólogos también han elaborado modelos experimentales para estudiar la tolerancia en los linfocitos T CD4$^+$ que han resultado ser bastante informativos. Además, muchas de las estrategias terapéuticas que se están desarrollando para inducir tolerancia a los trasplantes y los autoantígenos se dirigen a estos linfocitos T. Se sabe mucho menos sobre la tolerancia en los linfocitos T CD8$^+$.

Tolerancia central en los linfocitos T

Durante su maduración en el timo se eliminan muchos linfocitos T inmaduros que reconocen antígenos con una avidez elevada (figura 11-3). Este proceso de eliminación, o selección negativa, de los linfocitos T se ha descrito en el capítulo 8, cuando se analizó la maduración de los linfocitos T en el timo. Los dos factores principales que determinan si un antígeno propio particular inducirá la selección negativa de los timocitos autorreactivos son la concentración de ese antígeno en el timo y la afinidad de los receptores de los linfocitos T (RLT) de los timocitos que reconocen el antígeno. Las proteínas propias son procesadas y presentadas asociadas a moléculas del CPH en las células presentadoras de antígeno (CPA) tímicas. Los antígenos propios que son presentados en el timo incluyen muchas proteínas circulantes y proteínas asociadas a células. Además, algunas proteínas que se pensaba que estaban restringidas a los tejidos periféricos también se expresan en las células epiteliales tímicas bajo el control del gen del regulador autoinmunitario *(AIRE)* (véase más adelante). La proteína AIRE puede actuar como factor de transcripción para favorecer la expresión de antígenos tisulares seleccionados en el timo o para estimular la producción de proteínas que participan en la presentación de estos antígenos. Entre los linfocitos T inmaduros que se producen a partir de los precursores del timo hay algunos cuyos receptores reconocen específicamente complejos péptido propio-CPH con afinidad elevada. Si los timocitos inmaduros con estos receptores de afinidad elevada entran en contacto con antígenos propios en el timo, un resultado es la muerte apoptósica de los linfocitos. Se puede producir la eliminación de los linfocitos T positivos dobles en la corteza del timo, y la de los linfocitos positivos simples recién generados en la médula. La sensibilidad a la muerte de los linfocitos inmaduros indica que los linfocitos T inmaduros y maduros interpretan de forma diferente las señales del receptor del antígeno. Sin embargo, no sabemos cuáles podrían ser estas diferencias de transmisión de señales ni cómo determinan el resultado del reconocimiento del antígeno. Este proceso afecta a los linfocitos T restringidos por el CPH tanto de la clase I como de la clase II y, por tanto, es importante para la tolerancia en las poblaciones de linfocitos CD8$^+$ y CD4$^+$. La selección negativa de los timocitos es responsable de que el repertorio de los linfocitos T maduros que salen del timo y pueblan los tejidos linfáticos periféricos no responda a los antígenos propios que le son presentados a concentraciones elevadas en el timo. La importancia de la selección negativa en la autotolerancia queda ilustrada por los trastornos autoinmunitarios que se producen cuando fracasa este proceso.

Cuadro 11-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: MODELOS DE RATONES TRANSGÉNICOS Y CON INACTIVACIÓN GÉNICA PARA EL ANÁLISIS DE LA AUTOTOLERANCIA Y LA AUTOINMUNIDAD

El análisis experimental de la autotolerancia se complica por dos importantes problemas técnicos. Primero, no es posible identificar linfocitos autorreactivos mediante análisis funcionales porque estos linfocitos normalmente son eliminados o están inactivos funcionalmente (anérgicos). Segundo, en animales y seres humanos normales ha sido difícil o imposible definir los antígenos propios que realmente inducen y mantienen la tolerancia en los linfocitos T y B. Por estos motivos, muchos de nuestros primeros conocimientos sobre la tolerancia se basaron en la administración de formas tolerógenas de antígenos extraños a animales y el estudio de las respuestas inmunitarias posteriores a formas inmunógenas de los mismos antígenos. Las conclusiones sobre la autotolerancia fueron en gran medida extrapolaciones a partir de estos estudios con antígenos extraños. La tecnología transgénica ha proporcionado una herramienta útil para el estudio de la autotolerancia en los ratones. Los genes reorganizados del receptor del antígeno se pueden expresar como transgenes en linfocitos T o B. Como estos genes del receptor del antígeno inhiben la recombinación en otros *locus* de genes de receptor del antígeno endógenos (el fenómeno de exclusión alélica), una gran fracción de los linfocitos T o B de estos ratones expresa el receptor del antígeno codificado por el transgén inducido. Por tanto, se pueden detectar los linfocitos con una especificidad conocida y se les puede seguir cuantitativamente durante toda la vida de un ratón. La segunda aplicación de la tecnología transgénica es expresar proteínas conocidas en diferentes tejidos. Estos antígenos codificados por transgenes están presentes durante todo el desarrollo del animal y, por tanto, son en realidad antígenos propios para el ratón. La tecnología transgénica se combina con frecuencia con mutaciones o eliminaciones (inactivaciones) espontáneas o inducidas de un único gen que da lugar a autoinmunidad. Aunque la autoinmunidad producida por alteraciones de genes únicos es infrecuente, estos modelos han proporcionado mucha información para dar los mecanismos de la autotolerancia.

Los métodos transgénicos se pueden utilizar para estudiar la autotolerancia de muchas formas:

- Es posible expresar receptores del antígeno transgénicos específicos para antígenos propios que sean específicos de algunas enfermedades autoinmunitarias. Los ejemplos incluyen los ratones que expresan un RLT específico para una proteína de las células β de los islotes pancreáticos (el objetivo de los linfocitos T autorreactivos en la diabetes de tipo 1), un RLT específico para la proteína básica de la mielina (que es un autoantígeno del sistema nervioso central) y una Ig específica para el ADN propio (participa en la enfermedad autoinmunitaria del lupus).
- Tanto los receptores del antígeno de los linfocitos T o B como el antígeno que reconocen estos receptores se pueden coexpresar. Dos ejemplos que mencionamos en el texto son los linfocitos T específicos para una glucoproteína vírica que se expresa en las células β de los islotes y los linfocitos B específicos para la LHG y se expresa en diferentes tejidos. Al cambiar los promotores utilizados para dirigir la expresión de los transgenes, es posible modificar el lugar de expresión del antígeno. El uso de promotores inducibles permite activar e inactivar la expresión del antígeno durante toda la vida del ratón. También es posible expresar el mismo antígeno en formas diferentes (secretada, unida a la membrana y citoplásmica) y de esta forma analizar la tolerancia a diferentes tipos de antígenos propios.
- Genes que codifican moléculas inmunorreguladoras particulares, como coestimuladores y citocinas, se pueden coexpresar con antígenos, modelando de esta forma las consecuencias de las alteraciones locales en los tejidos en las que están presentes determinados antígenos propios. Además, cruzando ratones con receptores del antígeno transgénicos con ratones con una inactivación génica adecuada, los investigadores han generado ratones en los que linfocitos de especificidades conocidas carecen de genes que codifican moléculas reguladoras de los linfocitos, como CTLA-4 y FasL. Los mismos tipos de estudios se han realizado en ratones con mutación o eliminación de los genes *AIRE* o *FOXP3*. Todas estas mutaciones producen defectos selectivos de la selección o regulación de los linfocitos (véase texto).

Sistemas experimentales utilizando ratones transgénicos y ratones con inactivación génica han permitido a los investigadores analizar los tipos de antígenos que inducen tolerancia central y periférica en los linfocitos T y B, los mecanismos de estas vías de tolerancia y el control génico de la autotolerancia. Se han elaborado protocolos experimentales para comparar las consecuencias del reconocimiento de los antígenos propios por linfocitos inmaduros o maduros. Por ejemplo, como se describe en el texto, cruzando un ratón que expresa un receptor del antígeno transgénico con otro ratón que expresa el antígeno, en la descendencia los linfocitos inmaduros son expuestos al antígeno durante todo el desarrollo. De forma alternativa, se pueden transferir linfocitos maduros que expresan el receptor del antígeno a ratones que expresan el antígeno como proteína propia, y se pueden analizar las consecuencias de este encuentro.

A pesar de la utilidad de la tecnología transgénica, se deben mencionar varias dificultades importantes. La expresión de un único receptor del antígeno limita mucho el repertorio linfocítico normal. Los antígenos proteínicos codificados por los transgenes se pueden expresar a concentraciones mayores que las proteínas propias normales. Las moléculas inmunorreguladoras codificadas por los transgenes se pueden expresar a concentraciones elevadas y de forma constitutiva y constante, lo que raras veces ocurre con las moléculas inmunorreguladoras normales. Por tanto, muchos de los controles normales de la activación y regulación de los linfocitos se pueden perder en los ratones transgénicos.

Finalmente, el tipo de transgén puede influir en el resultado. Por ejemplo, en el ratón transgénico con inmunoglobulinas (Ig) tradicionales, los genes de las Ig reorganizados son integrados de forma aleatoria en el genoma. Cuando los linfocitos B de estos ratones entran en contacto con un antígeno propio (también expresado por un transgén), la cadena ligera de la Ig integrada no es eliminada, por lo que parece que no se modifica la especificidad. Sin embargo, cuando se crean ratones con «activación» del gen de la Ig, el gen de la Ig reorganizado es integrado en su propio locus. Cuando los linfocitos B inmaduros se encuentran a su antígeno, la cadena ligera de Ig integrada es eliminada y se expresa una nueva cadena ligera. De hecho, los ratones con «activación génica» han mostrado que este proceso de edición del receptor, y no eliminación, es el principal mecanismo de la tolerancia central en los linfocitos B.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

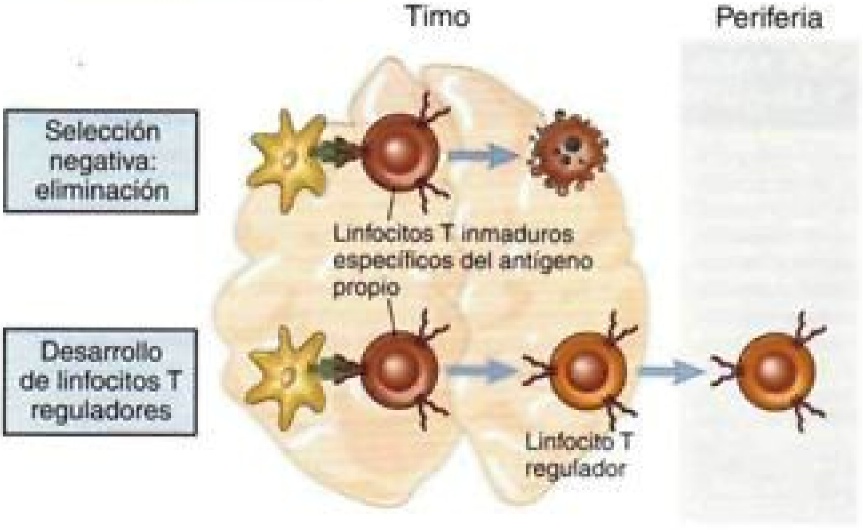

Timo
Periferia
Selección negativa: eliminación
Linfocitos T inmaduros específicos del antígeno propio
Desarrollo de linfocitos T reguladores
Linfocito T regulador

FIGURA 11-3 Tolerancia central de los linfocitos T. El reconocimiento de los antígenos propios por los linfocitos T inmaduros en el timo puede producir la muerte de las linfocitos (selección negativa o eliminación) o su transformación en linfocitos T reguladores que entran en los tejidos periféricos.

- El ejemplo mejor definido de autoinmunidad debida a un defecto de la selección negativa en el timo es el **síndrome poliendocrino autoinmunitario (SPA)**. Este grupo de enfermedades está producido por mutaciones del gen *AIRE*, y se caracteriza por la lesión de múltiples órganos endocrinos mediada por anticuerpos y por linfocitos, como las paratiroides, las suprarrenales y los islotes pancreáticos. Se ha obtenido un modelo murino de SPA mediante inactivación del gen *AIRE*. Estos ratones presentan infiltrados de linfocitos T en múltiples órganos endocrinos y autoanticuerpos frente a ellos. En los ratones normales, los antígenos proteicos que se piensa que están restringidos a estos órganos se expresan en las células epiteliales tímicas, y los linfocitos T inmaduros específicos para estos antígenos son eliminados en el timo. En los ratones con inactivación de *AIRE* estos antígenos no son presentados en el timo, y los linfocitos T específicos para los antígenos escapan a su destrucción, maduran y entran en la periferia, donde atacan a los tejidos específicos.
- Una cepa de ratones con una mutación de la cinasa asociada al RLT, ZAP-70, presenta artritis y otras manifestaciones de autoinmunidad. El motivo de esto es que la mutación reduce la transmisión de señales inducida por el RLT en el timo lo suficiente para interferir con la selección negativa (pero no con la selección positiva, que precisa señales más débiles; véase capítulo 8). Así, los linfocitos T autorreactivos no son eliminados y producen autoinmunidad.
- En la cepa de ratones diabéticos no obesos (NOD) hay ataque autoinmunitario frente a múltiples órganos. Estos ratones parecen tener un defecto de la selección negativa (además de otros muchos efectos de la autotolerancia), pero todavía se desconocen los mecanismos subyacentes y la base génica de este defecto.

Algunos linfocitos T CD4⁺ autorreactivos que entran en contacto con los antígenos propios en el timo no son eliminados, sino que se diferencian en linfocitos T reguladores (véase figura 11-3) que salen del timo e inhiben las respuestas frente a los antígenos propios en la periferia (se analiza más adelante). Es interesante señalar que la deficiencia de la proteína AIRE, que interfiere con la eliminación de los linfocitos T reactivos frente a algunos antígenos en el timo, no parece impedir el desarrollo de linfocitos T reguladores específicos para los mismos antígenos propios. Esta observación indica que las necesidades para la eliminación de los linfocitos T y para el desarrollo de linfocitos T reguladores en el timo son diferentes, pero se desconoce qué determina la elección entre la muerte celular y el desarrollo de linfocitos T reguladores.

Tolerancia periférica en los linfocitos T

La tolerancia periférica es el mecanismo mediante el cual los linfocitos T maduros que reconocen antígenos propios en tejidos periféricos se hacen incapaces de responder posteriormente a estos antígenos. Los mecanismos de la tolerancia periférica son responsables de la tolerancia de los linfocitos T a antígenos propios específicos de tejido que no son abundantes en el timo. Los mismos mecanismos pueden inducir la falta de actividad a las formas tolerógenas de antígenos extraños. La tolerancia periférica se debe a anergia, eliminación o supresión de los linfocitos T (véase figura 11-2), y cada uno de estos mecanismos se ha definido en varios modelos experimentales. Se desconoce si la tolerancia a diferentes antígenos propios la mantiene uno u otro mecanismo o si todos estos mecanismos actúan de forma concertada para evitar una autoinmunidad peligrosa.

Anergia (ausencia de reactividad funcional) inducida por el reconocimiento de antígenos propios

La exposición de linfocitos T CD4⁺ a un antígeno en ausencia de coestimulación y de inmunidad innata puede hacer que los linfocitos sean incapaces de responder a ese antígeno. Previamente se ha presentado el concepto de que la activación completa de los linfocitos T precisa el reconocimiento del antígeno por el RLT (señal 1) y el reconocimiento de coestimuladores, principalmente B7-1 y B7-2, por CD28 (señal 2) (véase capítulo 9). Una sola señal 1 prolongada (es decir, el reconocimiento del antígeno) puede producir alergia. Es probable que los antígenos propios sean presentados a linfocitos T específicos en ausencia de inmunidad innata y de coestimulación intensa. Se ha demostrado la anergia inducida por el antígeno en diversos modelos experimentales.

- La primera demostración experimental de la anergia de los linfocitos T procedió de estudios *in vitro* con líneas clonadas de linfocitos T $CD4^+$ murinos. Si estos linfocitos se exponen a complejos péptido-CPH presentados sobre membranas lipídicas sintéticas, sobre CPA que carecen de coestimuladores (como las moléculas B7) o sobre CPA tratadas con productos químicos que destruyen los coestimuladores, los linfocitos T siguen siendo viables pero son incapaces de responder al antígeno aun cuando posteriormente sea presentado por CPA competentes. De forma similar, linfocitos T normales expuestos a autoanticuerpos anti-RLT sin CPA o coestimulación se hacen refractarios a los estímulos activadores posteriores. La anergia se puede evitar si se añaden CPA activadas a los cultivos o si los receptores coestimuladores de los linfocitos T, como CD28, se estimulan con anticuerpos. La importancia fisiológica de este tipo de anergia de los linfocitos T no está clara porque el fenómeno se ha demostrado principalmente *in vitro*.
- La anergia de los linfocitos T se puede inducir mediante la administración de antígenos extraños de formas que produzcan un reconocimiento del antígeno sin coestimulación ni inflamación. En un modelo experimental, números pequeños de linfocitos T de ratones transgénicos que expresan un RLT específico para un antígeno conocido se transfieren a ratones normales, y los receptores son expuestos al antígeno en diferentes formas. Si el antígeno se administra por vía subcutánea con adyuvantes (la forma inmunógena), proliferan linfocitos T específicos de antígeno en los ganglios linfáticos de drenaje, se diferencian en linfocitos efectores y migran hacia los folículos linfáticos, donde se produce las interacciones entre los linfocitos T y B. Por el contrario, si se administra una dosis elevada del antígeno en forma acuosa, sin adyuvantes (la forma tolerógena), los linfocitos T específicos de antígeno siguen siendo viables pero con una capacidad mucho menor de proliferar, diferenciarse o migrar hacia los folículos (figura 11-4). Se piensa que en este modelo el antígeno acuoso induce anergia en los linfocitos T específicos de antígeno, lo que da lugar a la imposibilidad de estos linfocitos de proliferar y diferenciarse en respuesta al antígeno. Estos experimentos también ilustran un principio importante que ya se ha mencionado en este capítulo, que el mismo antígeno puede ser inmunógeno o tolerógeno, dependiendo de la forma de administración.
- Un antígeno, como una glucoproteína vírica, se puede expresar en los tejidos de un ratón en forma de transgén. Esto se puede realizar expresando el antígeno bajo el control del promotor de la insulina, en cuyo caso es producido principalmente por las células β de los islotes pancreáticos. En efecto, esta proteína vírica se convierte en un antígeno propio específico de tejido para el ratón. Si el ratón transgénico que expresa el antígeno se cruza con otro ratón que exprese el RLT específico del antígeno como transgén, grandes números de los linfocitos T específicos entran en contacto con el antígeno propio. Estos linfocitos T se pueden hacer anérgicos y perder su capacidad de responder frente al antígeno vírico (figura 11-5). Probablemente la proteína vírica codificada por el transgén sea presentada por las células β o por CPA de los islotes pancreáticos o en los ganglios linfáticos de drenaje que no expresan los concentraciones de coestimuladores adecuadas necesarias para provocar respuestas de linfocitos T, y el reconocimiento del antígeno produce anergia de los linfocitos T. En el mismo modelo experimental, la coexpresión del antígeno vírico y los coestimuladores B7 da lugar a la desaparición de la anergia y a la aparición de respuestas inmunitarias frente a los islotes. Este resultado ilustra cómo la expresión aberrante de los coestimuladores puede activar reacciones autoinmunitarias, un concepto que retomaremos en el capítulo 18.
- Un antígeno proteico también se puede expresar como antígeno propio sistémico, asociado a células o secretado, en un ratón transgénico. Si los linfocitos T específicos para esta proteína entran en contacto con el antígeno, los linfocitos T pierden su capacidad de responder frente a ese antígeno. En algunos de estos modelos, la ausencia de reactividad precisa la exposición continúa al antígeno propio, y los linfocitos se recuperan si ya no están en contacto con el antígeno.

La anergia se debe a alteraciones bioquímicas o génicas que reducen la capacidad de los linfocitos de responder a los antígenos propios (figura 11-6). El proceso de la anergia es un proceso en el que se «sintoniza» la reactividad de los linfocitos autorreactivos para evitar una autorreactividad perjudicial. Se piensa que varias alteraciones bioquímicas contribuyen a mantener este estado de falta de actividad.

- Los linfocitos anérgicos muestran un bloqueo de la transducción de señales inducida por el RLT. No se conocen por completo los mecanismos de este bloqueo de la transmisión de señales. En diferentes modelos experimentales se puede atribuir a una menor expresión del RLT (tal vez debido a una mayor degradación, véase más adelante) y al reclutamiento por el complejo RLT de moléculas inhibidoras como tirosina fosfatasas.
- El reconocimiento de antígenos propios puede activar las ubicuitina ligasas celulares, que pueden ubicuitinar a proteínas asociadas al RLT y marcarlas para su degradación proteolítica en los proteosomas o los lisosomas. El resultado neto es la pérdida de estas moléculas transmisoras de señales y una activación defectuosa de los linfocitos T.
    - Una ubicuitina ligasa que es importante en los linfocitos T se llama Cbl-b. Los ratones en los que se inactiva el gen de Cbl-b muestran proliferación «espontánea» de los linfocitos T y manifestaciones de autoinmunidad, lo que indica que esta enzima participa en el mantenimiento de la falta de reactividad de los linfocitos T frente a los antígenos propios.
- Cuando los linfocitos T reconocen los antígenos propios, pueden ocupar receptores inhibidores de la familia de CD28, cuya función es finalizar las respuestas de los linfocitos T. Aunque se han descrito muchos de estos receptores inhibidores, los dos cuya participación fisiológica en la autotolerancia está mejor establecida son CTLA-4 y PD-1 (véase capítulo 9). CTLA-4 compite con CD28 por los coestimuladores B7, y de esta forma excluye a CD28 del lugar de reconocimiento de los linfocitos T (la «sinapsis inmunitaria»); además, CTLA-4 proporciona señales inhibidoras que contrarrestan las señales activadas por el RLT.

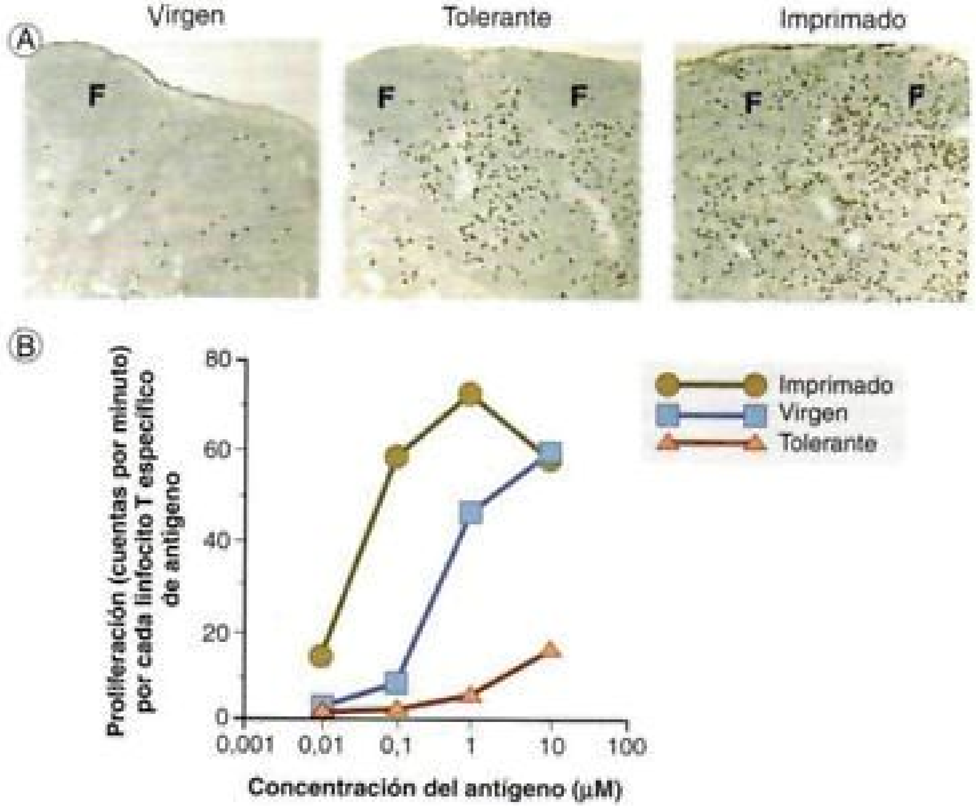


FIGURA 11-4 **Inducción de tolerancia de los linfocitos T por un antígeno acuoso.** Se transfieren a ratones receptores normales los linfocitos T procedentes de ratones transgénicos que expresan un receptor del antígeno específico para un péptido de la ovoalbúmina, y los receptores quedan sin tratamiento o son expuestos al péptido en forma inmunógena (con adyuvante) o en forma tolerógena (dosis elevada del péptido acuoso sin adyuvante). **A.** Los ganglios linfáticos de los ratones receptores se tiñen con un anticuerpo que reconoce los linfocitos T específicos de la ovoalbúmina. Los ratones no tratados (vírgenes) contienen pocos de estos linfocitos T. En los ratones que reciben el antígeno tolerógeno (tolerantes) hay cierta expansión del número de linfocitos T, pero los linfocitos no consiguen entrar en los folículos linfáticos (F) ricos en linfocitos B. En los ratones que reciben un antígeno inmunógeno (imprimados) hay una mayor expansión de los linfocitos T, y estos linfocitos sí entran en los folículos. (Tomado de Pape KA, ER Kearney, A Khoruts, A Mondino, R Mevica, ZM Chen, E Ingulli, J White, JG Johnson, and MK Jenkins. Use of adoptive transfer of T-cell antigen-receptor-transgenic T cells for the study of T-cell activation *in vivo*. Immunological Reviews 156:67–78, 1997. Copyright 1997 by Blackwell Publishing.) **B.** Los linfocitos T son recuperados de los receptores de la transferencia y son estimulados con el péptido de la ovoalbúmina en cultivo, y se miden sus respuestas proliferativas mediante la incorporación de ^{3}H-timidina al ADN (expresada en cuentas por minuto por linfocito T). Los linfocitos T vírgenes responden al antígeno, los linfocitos procedentes de ratones imprimados muestran un aumento de la respuesta y los linfocitos de ratones tolerantes no responden, lo que es una indicación de anergia. (Tomado de Kearney ER, KA Pape, DY Loh, and MK Jenkins. Visualization of peptide-specific T cell immunity and peripheral tolerance induction *in vivo*. Immunity 1:327–339, 1994. Copyright 1994, con autorización de Elsevier Science.)

- La importancia de CTLA-4 en la inducción de tolerancia queda ilustrada por el hallazgo de que los ratones con inactivación génica que carecen de CTLA-4 presentan una activación incontrolada de los linfocitos, con un aumento masivo del tamaño de los ganglios linfáticos y del bazo y con infiltrados linfocíticos multiorgánicos mortales indicativos de autoinmunidad sistémica. En otras palabras, la eliminación de este mecanismo de control produce una enfermedad grave mediada por los linfocitos T.
- El bloqueo de CTLA-4 con anticuerpos también potencia las enfermedades autoinmunitarias en modelos animales, como la encefalomielitis inducida por la inmunización con antígenos de mielina y la diabetes inducida por la inyección de linfocitos T reactivos frente a los antígenos de las células β de los islotes pancreáticos.
- En el modelo de anergia inducida por antígenos que se ha descrito antes (véase figura 11-4), los linfocitos T que carecen de CTLA-4 no se hacen arreactivos después de su exposición al antígeno proteínico acuoso.

Estos hallazgos indican que en los animales normales CTLA-4 actúa continuamente para mantener controlados a los linfocitos T. No conocemos los factores que determinan por qué, en algunas condiciones, los linfocitos T utilizan el receptor activador CD28 para reconocer a las moléculas de B7 e inducir respuestas inmunitarias y, en otros momentos, reconocen las mismas moléculas de B7 con el receptor inhibidor CTLA-4 para inducir tolerancia. Es posible que las CPA que expresan concentraciones bajas de B7 ocupen normalmente preferencialmente CTLA-4 porque CTLA-4 se une a las moléculas de B7 con mayor afinidad que CD28.

Otro receptor inhibidor de la familia de CD28 es **PD-1** (así llamado porque inicialmente se pensaba que participaba en la muerte celular programada, aunque ahora se sabe que no participa en la eliminación de los linfocitos T). PD-1 reconoce dos ligandos que se expresan sobre las CPA y sobre otras muchas células, y este reconocimiento lleva a la inactivación de los linfocitos T.

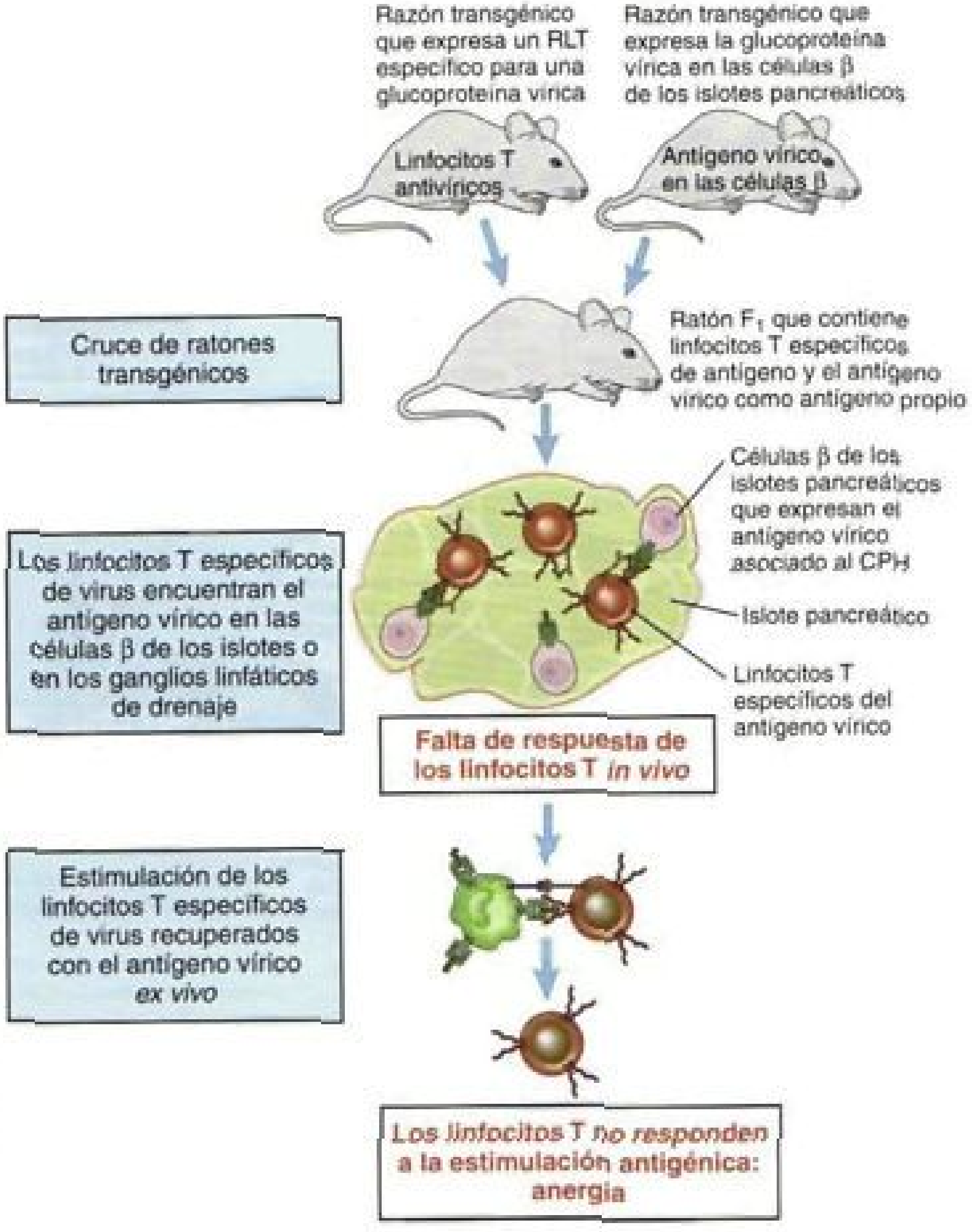

Razón transgénico que expresa un RLT específico para una glucoproteína vírica
Razón transgénico que expresa la glucoproteína vírica en las células β de los islotes pancreáticos
Linfocitos T antivíricos
Antígeno vírico en las células β
Cruce de ratones transgénicos
Ratón F_1 que contiene linfocitos T específicos de antígeno y el antígeno vírico como antígeno propio
Células β de los islotes pancreáticos que expresan el antígeno vírico asociado al CPH
Los linfocitos T específicos de virus encuentran el antígeno vírico en las células β de los islotes o en los ganglios linfáticos de drenaje
Islote pancreático
Linfocitos T específicos del antígeno vírico
Falta de respuesta de los linfocitos T *in vivo*
Estimulación de los linfocitos T específicos de virus recuperados con el antígeno vírico *ex vivo*
Los linfocitos T *no responden* a la estimulación antigénica: anergia

FIGURA 11-5 Tolerancia de los linfocitos T inducida por un antígeno propio en un modelo de ratón *transgénico*. *Se crean dos conjuntos de ratones transgénicos, uno que expresa un RLT específico para un antígeno glucoproteínico vírico y otro que expresa el antígeno en las células β de los islotes pancreáticos. Cuando se cruzan estos dos ratones, en la descendencia F_1 los linfocitos T encuentran este antígeno propio de los islotes pero no atacan a las células de los islotes que expresan el antígeno. Si se recuperan los linfocitos T y se enfrentan al antígeno vírico, los linfocitos no responden, lo que indica que los linfocitos se han hecho anérgicos in vivo. En algunos experimentos similares los linfocitos T no responden in vivo aunque siguen teniendo reactividad, lo que indica que han ignorado la presencia del antígeno propio. Aunque se muestra que los linfocitos T reconocen el antígeno directamente sobre las células β de los islotes, es posible que el antígeno sea reconocido sobre las células dendríticas de los islotes o en los ganglios linfáticos de drenaje.*

- Los ratones en los que se inactiva el gen de PD-1 presentan enfermedades autoinmunitarias como nefropatía seudolúpica, artritis y miocardiopatía autoinmunitaria en diferentes cepas de ratones.

Las células dendríticas que residen en los órganos linfáticos y en tejidos no linfáticos pueden presentar antígenos propios a los linfocitos T y mantener la tolerancia. Las células dendríticas tisulares están normalmente en un estado de reposo (inmaduro) y expresan pocos coestimuladores o ninguno. Estas CPA pueden estar presentando constantemente antígenos propios sin señales activadoras, y los linfocitos T que reconocen estos antígenos se hacen anérgicos. Así, las células dendríticas que son activadas por los microorganismos son las principales CPA que inician las respuestas de los linfocitos T (capítulo 6), mientras que las células dendríticas pueden ser tolerógenas. Como se analizará en el capítulo 18, las infecciones locales y la inflamación pueden activar a las CPA residentes, lo que da lugar a una mayor expresión de coestimuladores, a la desaparición de la tolerancia y a reacciones autoinmunitarias frente a los antígenos tisulares.

- *En un modelo experimental, se dirige un antígeno proteínico* frente a las células dendríticas en reposo acoplando el antígeno a un anticuerpo específico de las células dendríticas. El antígeno es captado y presentado por las células dendríticas en reposo, y los linfocitos T que reconocen el antígeno se hacen anérgicos. Sin embargo, si se activan las células dendríticas (p. ej., ocupando receptores de tipo *toll* o uniéndose a CD40), los linfocitos T que reconocen el antígeno presentado responden como lo harían en una respuesta inmunitaria normal frente a un microorganismo.

Aún no se han definido las características de las células dendríticas que hacen que sean tolerógenas. Hay mucho interés en manipular las propiedades de las células den-

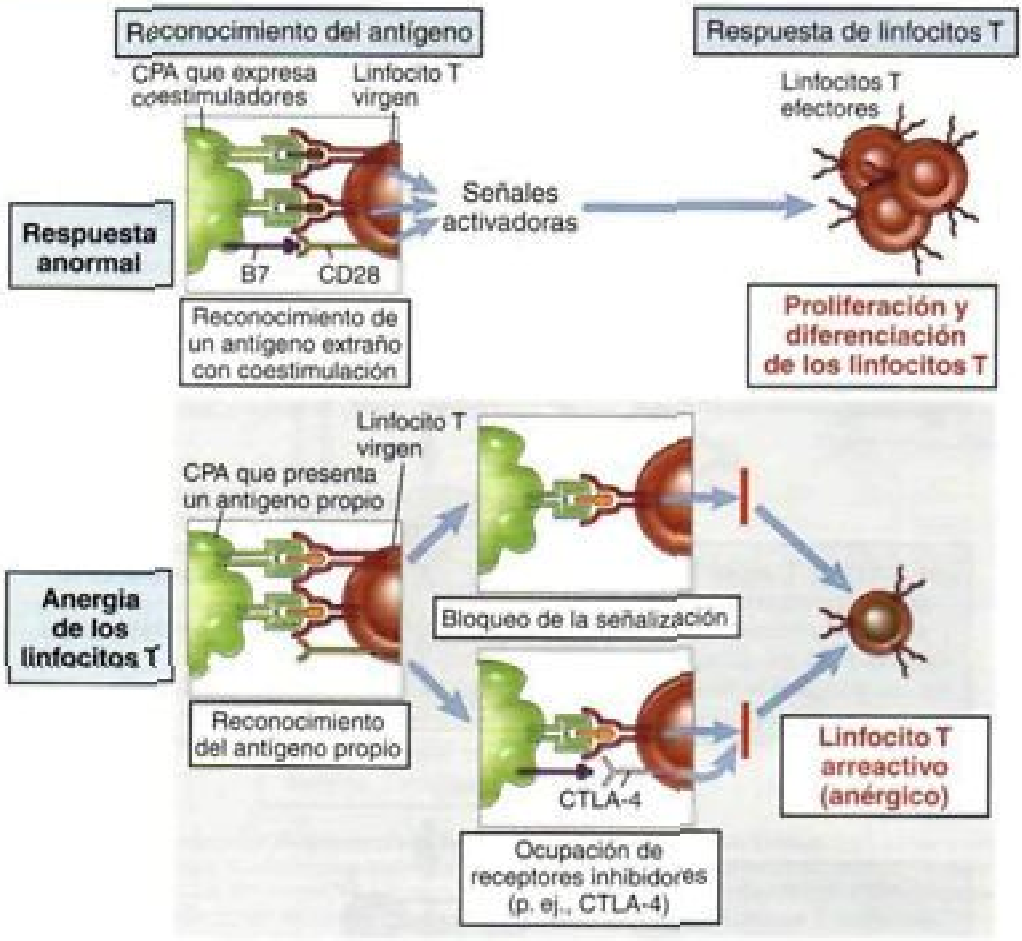

Reconocimiento del antígeno
Respuesta de linfocitos T
CPA que expresa coestimuladores
Linfocito T virgen
Linfocitos T efectores
Señales activadoras
Respuesta anormal
B7
CD28
Reconocimiento de un antígeno extraño con coestimulación
Proliferación y diferenciación de los linfocitos T
Linfocito T virgen
CPA que presenta un antígeno propio
Anergia de los linfocitos T
Bloqueo de la señalización
Reconocimiento del antígeno propio
CTLA-4
Linfocito T arreactivo (anérgico)
Ocupación de receptores inhibidores (p. ej., CTLA-4)

FIGURA 11-6 Mecanismos de la anergia de los linfocitos T. Las respuestas de los linfocitos T se inducen cuando los linfocitos reconocen un antígeno presentado por una célula (presentadora de antígenos) (CPA) profesional y cuando receptores activadores de los linfocitos T (como CD28) reconocen coestimuladores sobre las CPA (como B7). Si el linfocito T reconoce un antígeno propio sin coestimulación, el linfocito T se hace arreactivo al antígeno debido a un bloqueo de la transmisión de señales desde el complejo RLT, o a la ocupación de receptores inhibidores (como CTLA-4). El bloqueo de la transmisión de señales puede ser la consecuencia del reclutamiento de fosfatasas por el complejo RLT, o de la activación de ubicuitina ligasas que degradan las proteínas transmisoras de señales. Independientemente del mecanismo, el linfocito T permanece viable pero es incapaz de responder frente al antígeno propio.

dríticas como forma de potenciar las respuestas inmunitarias con fines terapéuticos.

Supresión de los linfocitos autorreactivos por los linfocitos T reguladores

Los linfocitos T reguladores son un subconjunto de linfocitos T CD4⁺ cuya función es suprimir las respuestas inmunitarias y mantener la autotolerancia (figura 11-7). La mayoría de estos linfocitos T reguladores CD4⁺ expresa concentraciones elevadas de la cadena α del receptor de la interleucina-2 (IL-2) (CD25), pero no otros marcadores de activación. Los linfocitos T reguladores se generan principalmente por el reconocimiento de antígenos propios en el timo, aunque también aparecen en los órganos linfáticos periféricos. La generación y la supervivencia de los linfocitos T reguladores dependen de las citocinas TGF-β e IL-2, y de la coestimulación por la vía de B7:CD28. No está claro qué función tienen exactamente estas señales en el desarrollo de los linfocitos T reguladores. Tampoco se sabe qué estímulos determinan si un linfocito T se va a convertir en un linfocito efector o de memoria o en un linfocito regulador. Un factor de transcripción denominado FoxP3, que es miembro de la familia *forkhead* de factores de transcripción, es crítico para el desarrollo y la función de la mayoría de los linfocitos T reguladores. La importancia de los linfocitos reguladores en el mantenimiento de la autotolerancia queda ilustrada por muchas observaciones en animales de experimentación y en seres humanos.

- Si se extraen todos los linfocitos CD25⁺ de los linfocitos T CD4⁺ de un ratón normal y son transferidos a un ratón singénico deficiente en linfocitos, el receptor presenta enfermedad autoinmunitaria multiorgánica que afecta al tiroides, el colon, el estómago y otros órganos. Si los linfocitos T CD4⁺ CD25⁺ procedentes del ratón normal son transferidos junto a los linfocitos CD25⁻, se impide la inducción de la enfermedad. La interpretación de este experimento es que en el ratón normal hay linfocitos T capaces de reaccionar frente a los antígenos propios, y que están bajo control por los linfocitos reguladores que se han desarrollado en respuesta al reconocimiento de los mismos antígenos propios. Cuando los linfocitos T CD25⁻ son transferidos a un receptor que no tiene otros linfocitos, no se les puede controlar, lo que produce autoinmunidad. La cotransferencia de linfocitos T reguladores CD25⁺ impide la autoinmunidad.
- Los ratones con mutaciones del gen *FOXP3*, o los ratones en los que se ha inactivado este gen, presentan una enfermedad autoinmunitaria multisistémica asociada a la falta de linfocitos T reguladores CD25⁺. Una enfermedad autoinmunitaria infrecuente en seres humanos denominada IPEX (alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y síndrome ligado al cromoso-

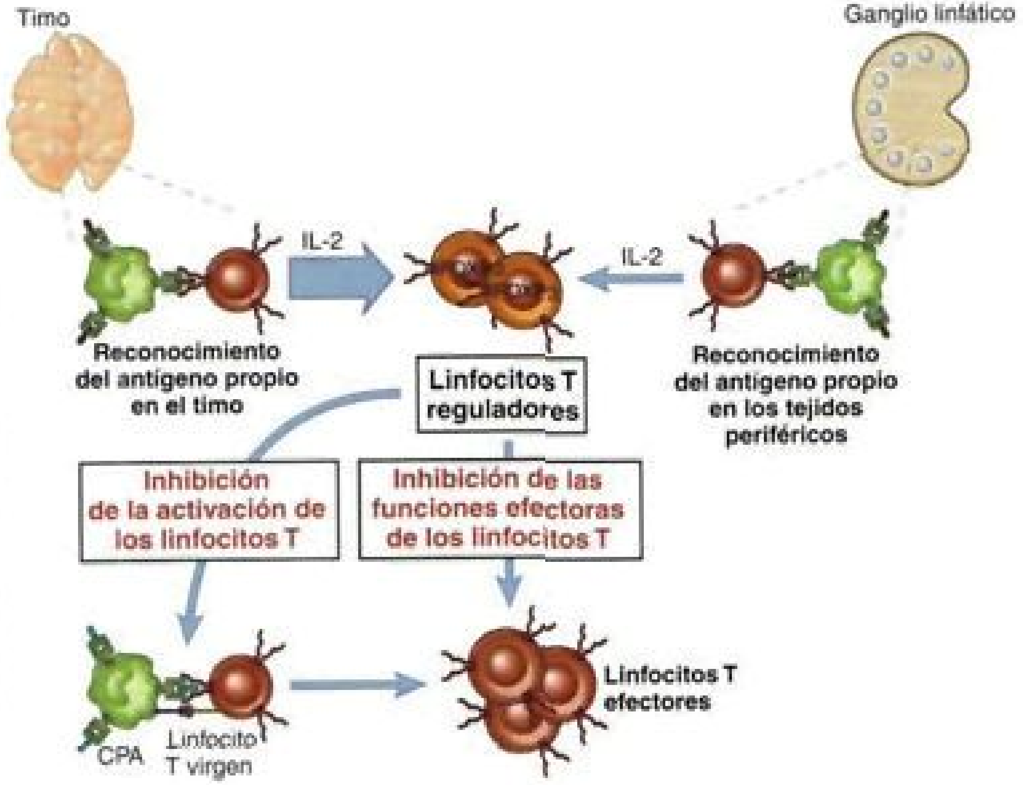

Timo
Ganglio linfático
IL-2
IL-2
Reconocimiento del antígeno propio en el timo
Linfocitos T reguladores
Reconocimiento del antígeno propio en los tejidos periféricos
Inhibición de la activación de los linfocitos T
Inhibición de las funciones efectoras de los linfocitos T
Linfocitos T efectores
CPA
Linfocito T virgen

FIGURA 11-7 Supresión mediada por los linfocitos T. Los linfocitos T reguladores se generan por el reconocimiento de antígenos propios en el timo (a veces denominados linfocitos reguladores «naturales») y (probablemente en menor medida) por el reconocimiento del antígeno en los órganos linfáticos periféricos (denominados linfocitos reguladores «adaptativos»). El desarrollo y la supervivencia de estos linfocitos T reguladores precisan IL-2 y el factor de transcripción FoxP3. En los tejidos periféricos los linfocitos T reguladores suprimen la activación y las funciones efectoras de otros linfocitos autorreactivos y potencialmente patógenos.

ma X) también se asocia a deficiencia de los linfocitos T reguladores y ahora se sabe que está producida por mutaciones del gen *FOXP3*.

- Los ratones en los que se inactiva el gen de la IL-2 o de las cadenas α o β del receptor de la IL-2 presentan autoinmunidad, que se manifiesta por enfermedad inflamatoria intestinal, anemia hemolítica autoinmunitaria y múltiples autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos antieritrocíticos y anti-ADN). Estos ratones carecen de los linfocitos T reguladores CD25$^+$, y su enfermedad se puede corregir inyectando linfocitos T CD25$^+$CD4$^+$ normales en los ratones con inactivación génica del IL-2R.

Los linfocitos T reguladores reconocen antígenos propios, y son generados por el reconocimiento de los antígenos propios, aunque no está definida la gama de la especificidad y la diversidad de sus receptores en los individuos normales. Un mecanismo mediante el cual estos linfocitos controlan las respuestas inmunitarias es mediante la secreción de citocinas inmunosupresoras como IL-10, que inhiben la función de los macrófagos y las células dendríticas. En muchos modelos experimentales la función de los linfocitos T reguladores también parece depender de la citocina factor transformador del crecimiento-β (TGF-β), que inhibe las respuestas de linfocitos y macrófagos. Por tanto, los linfocitos T que secretan estas citocinas inhibidoras pueden bloquear la activación y las funciones efectoras de otros linfocitos T. Se han propuesto otros mecanismos de inhibición: algunos experimentos *in vitro* indican que los linfocitos T reguladores actúan estableciendo contacto directamente con las CPA o respondiendo a los linfocitos T, pero no está claro cómo ejercen la supresión. Aunque se ha puesto énfasis en los linfocitos T reguladores CD4$^+$ CD25$^+$ que expresan FoxP3, se han descrito otras muchas poblaciones que son capaces de suprimir las respuestas inmunitarias, aunque la importancia de estas poblaciones no está tan bien establecida. Se están haciendo muchos intentos para identificar defectos del desarrollo o la función de los linfocitos T reguladores en las enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes de tipo 1 y la esclerosis múltiple, en seres humanos. Todavía no se sabe si estos defectos son factores importantes en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias. Hay un inmenso potencial para generar linfocitos reguladores y utilizarlos para controlar respuestas inmunitarias anormales, y se están realizando muchos intentos para obtener estas estrategias terapéuticas.

Eliminación de los linfocitos T mediante la muerte celular apoptósica

Los linfocitos T que reconocen antígenos propios sin inflamación o que son estimulados de forma repetida por antígenos mueren mediante apoptosis (figura 11-8). La muerte celular que se produce como consecuencia de reconocimiento del antígeno se ha denominado muerte celular inducida por la activación. La muerte apoptósica puede ser inducida por dos vías bioquímicas (cuadro 11-2).

- ***Los linfocitos T que reconocen antígenos propios sin coestimulación o sin una respuesta inmunitaria innata acompañante pueden activar una proteína proapoptósica denominada Bim, que produce apoptosis por la vía mitocondrial.*** En las respuestas linfocíticas normales, las señales procedentes del RLT, los coestimuladores y los factores de crecimiento estimulan la expresión de proteínas antiapoptósicas de la familia Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-x), y estas proteínas favorecen la supervivencia celular y su posterior proliferación. Bim es un miembro proapoptósico de la familia Bcl-2 (véase cuadro 11-2). Se puede activar Bim por el reconocimiento de antígenos propios sin coestimulación ni factores de crecimiento, y a su vez Bim activa proteínas efectoras que provocan la muerte por la vía mitocondrial. Sin una intensa activación de los linfocitos T no se producen factores de crecimiento como IL-2, y los efectos de la proteína Bim activada no son contrarrestados por los miembros antiapoptósicos de la familia (como Bcl-2 y Bcl-x). Se ha implicado a la vía mitocondrial de apoptosis dependiente de Bim en muchas situaciones, no sólo la eliminación de linfocitos autorreactivos. Su participación en la autotolerancia se ha demostrado experimentalmente.

- Si se inyectan linfocitos T específicos para una proteína en ratones que expresan esta proteína en las células β de los islotes o en la circulación, los linfocitos T reconocen el antígeno «propio» y mueren. En las mismas condiciones, los linfocitos T deficientes en Bim no mueren.

- ***La estimulación repetida de los linfocitos T da lugar a la coexpresión de receptores de muerte celular y de sus ligandos, y la ocupación de los receptores de muerte celular desencadena la muerte apoptósica.*** En los linfocitos T CD4⁺, el correspondiente receptor de muerte celular se denomina Fas (CD95) y su ligando se denomina ligando de Fas (FasL). Fas es un miembro de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), y FasL es homólogo a la citocina TNF. Cuando los linfocitos T son activados de forma repetida, se expresa FasL sobre la superficie celular y se une al receptor Fas de la superficie del mismo linfocito T o de linfocitos T adyacentes. Esto activa una cadena de proteasas de cisteína intracelulares, denominadas caspasas, que en último término producen la muerte apoptósica de las células. Buena parte de los datos sobre la función de la vía de Fas en la muerte celular inducida por activación ha procedido de estudios *in vitro* y de experimentos con ratones transgénicos.

  - Si se vuelve a estimular con los mismos activadores a linfocitos T CD4⁺ que han sido activados recientemente *in vitro* con un antígeno o con activadores policlonales, los linfocitos T experimentan apoptosis. Los linfocitos T deficientes en Fas o en FasL son resistentes a la muerte en estas condiciones.
  - Si a ratones que expresan RLT en la mayoría de los linfocitos T se les inyectan dosis elevadas del antígeno que reconoce ese RLT, una vez más los linfocitos T son activados en primer lugar y después experimentan apoptosis, y la muerte depende de la presencia de Fas.

Los ratones con defectos de la expresión de Fas o con mutaciones de FasL, y los niños con mutaciones de Fas, presentan enfermedades autoinmunitarias similares al lupus eritematoso sistémico (véase capítulo 18). La misma vía de apoptosis participa en la eliminación de los linfocitos B autorreactivos (se analiza más adelante). No se ha establecido si la enfermedad autoinmunitaria asociada a los defectos de la vía de Fas se debe a una eliminación defectuosa de los linfocitos T cooperadores autorreactivos, de los linfocitos B autorreactivos o de ambos.

Tolerancia periférica en los linfocitos T CD8⁺

La mayor parte de nuestro conocimiento de la tolerancia periférica de los linfocitos T está limitada a los linfocitos T

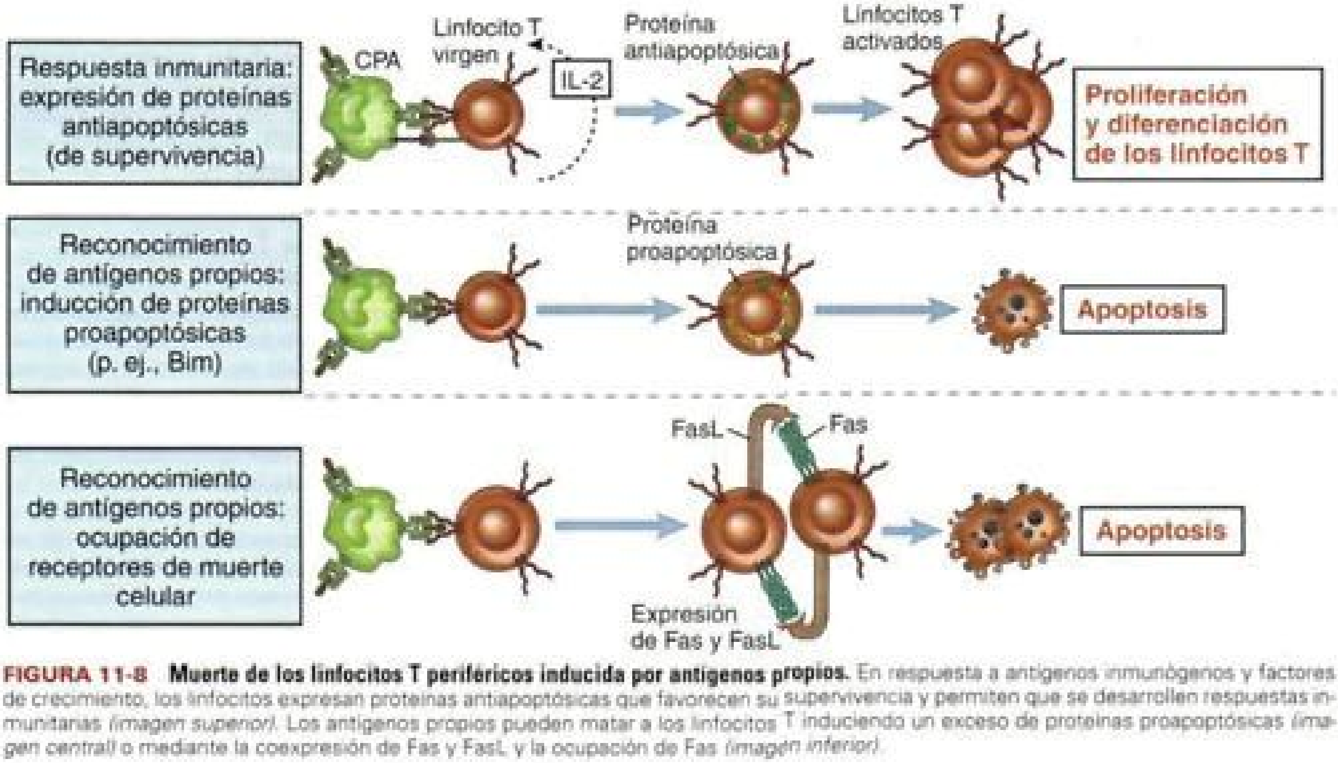

Respuesta inmunitaria: expresión de proteínas antiapoptósicas (de supervivencia)
CPA
Linfocito T virgen
IL-2
Proteína antiapoptósica
Linfocitos T activados
Proliferación y diferenciación de los linfocitos T
Reconocimiento de antígenos propios: inducción de proteínas proapoptósicas (p. ej., Bim)
Proteína proapoptósica
Apoptosis
Reconocimiento de antígenos propios: ocupación de receptores de muerte celular
FasL
Fas
Expresión de Fas y FasL
Apoptosis

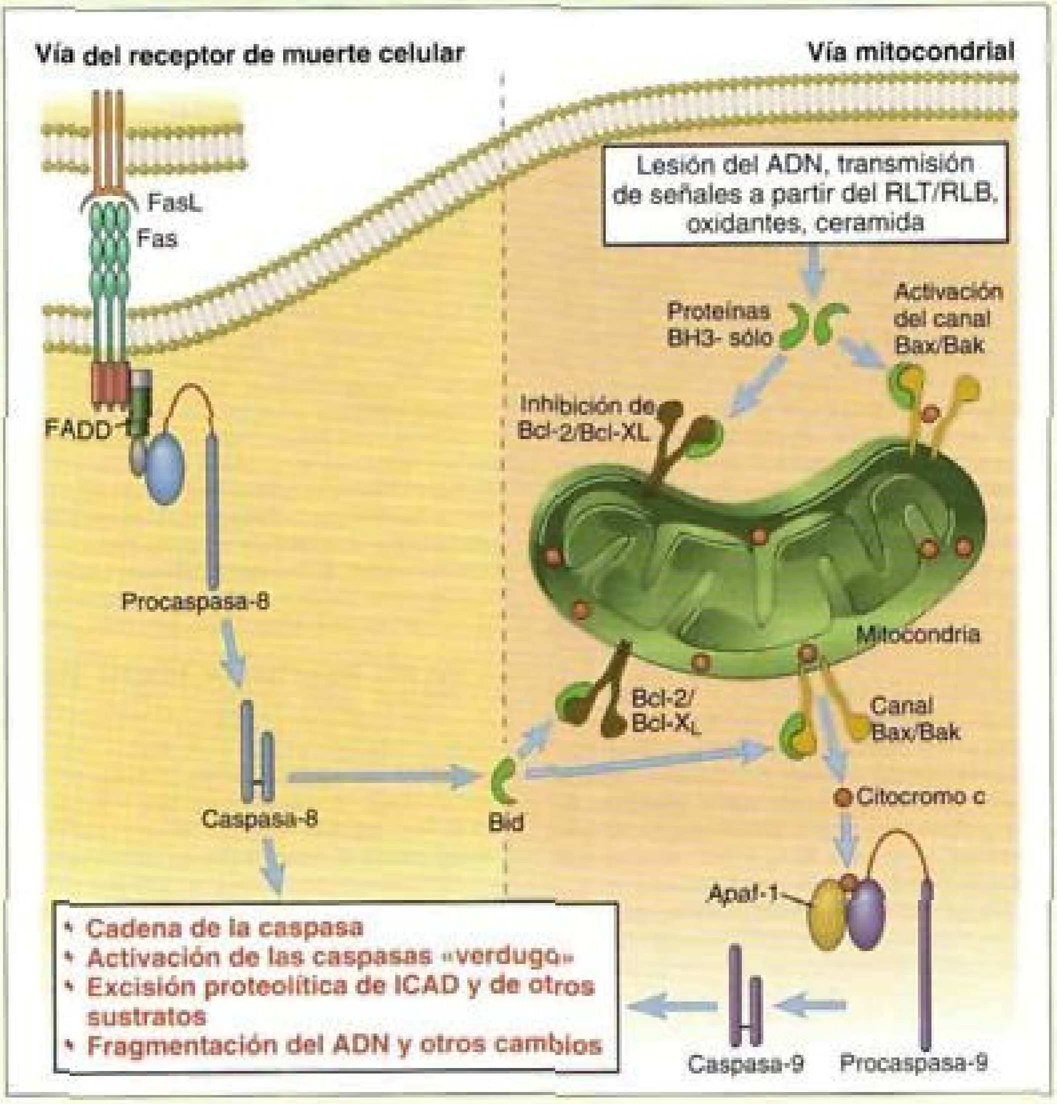
FIGURA 11-8 Muerte de los linfocitos T periféricos inducida por antígenos propios. En respuesta a antígenos inmunógenos y factores de crecimiento, los linfocitos expresan proteínas antiapoptósicas que favorecen su supervivencia y permiten que se desarrollen respuestas inmunitarias *(imagen superior)*. Los antígenos propios pueden matar a los linfocitos T induciendo un exceso de proteínas proapoptósicas *(imagen central)* o mediante la coexpresión de Fas y FasL y la ocupación de Fas *(imagen inferior)*.

Cuadro 11-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: APOPTOSIS EN LOS LINFOCITOS

La apoptosis es una forma de muerte en la que la célula inicia un programa de suicidio y se observan alteraciones morfológicas características en las células moribundas y muertas. Estas alteraciones incluyen la condensación de la cromatina, la desorganización nucleolar, la contracción citoplásmica y la formación de vesículas en la membrana. Este tipo de muerte celular se acompaña típicamente de la escisión del ADN hasta dar una «escalera» de fragmentos de longitud de oligonucleosomas. Las células apoptósicas son «desarmadas» sistemáticamente hasta obtenerse fragmentos «digeribles» denominados cuerpos apoptósicos, que son reconocidos y eliminados por los macrófagos tisulares sin la activación simultánea del sistema inmunitario innato. Esta forma de muerte no se asocia a ninguna inflamación, y también se denomina «muerte celular programada» o «muerte celular fisiológica».

La apoptosis se puede iniciar en diversas circunstancias, incluyendo, aunque no de forma exhaustiva, la inducción de la lesión del ADN por radiaciones o por toxinas químicas, la activación de una respuesta de estrés, la desaparición de los factores de crecimiento y la activación de receptores de transmisión de señales específicos. Este tipo de muerte celular tiene una importancia crítica en el desarrollo de todo organismo multicelular. En el sistema inmunitario, como se analizará a continuación, la apoptosis es un proceso esencial durante el desarrollo de los linfocitos, para el modelado del repertorio inmunitario, para la regulación de las respuestas inmunitarias y para la eliminación de las células infectadas.

Hay dos vías principales que producen apoptosis, y ambas culminan en un programa de muerte común (véase figura). La vía «mitocondrial» o «intrínseca» supone la inducción de proteínas especializadas que inducen la permeabilidad mitocondrial, lo que da lugar a la liberación de proteínas inductoras de la muerte celular que normalmente están secuestradas dentro de las mitocondrias. En la vía del «receptor de muerte celular» o «extrínseca», la activación de receptores de la superficie celular de la familia del receptor del TNF produce la activación de la vía de muerte común.


Vía del receptor de muerte celular
Vía mitocondrial
FasL
Fas
FADD
Procaspasa-8
Caspasa-8
Bid
Lesión del ADN, transmisión de señales a partir del RLT/RLB, oxidantes, ceramida
Proteínas BH3- sólo
Activación del canal Bax/Bak
Inhibición de Bcl-2/Bcl-XL
Mitocondria
Bcl-2/ Bcl-X$_L$
Canal Bax/Bak
Citocromo c
Apaf-1
Caspasa-9
Procaspasa-9
• Cadena de la caspasa
• Activación de las caspasas «verdugo»
• Excisión proteolítica de ICAD y de otros sustratos
• Fragmentación del ADN y otros cambios

(Continúa)

Cuadro 11-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: APOPTOSIS EN LOS LINFOCITOS *(cont.)*

LA INDUCCIÓN DE LA APOPTOSIS DEPENDE DE LA ACTIVACIÓN DE LAS CASPASAS. La inducción de la muerte generalmente se asocia a la activación de un conjunto de enzimas proteolíticas denominadas caspasas (proteasas de **c**isteína que escinden proteínas inmediatamente después de los ácidos **asp**árticos). La primera de estas enzimas que se identificó fue la proteína de muerte celular de *Caenorhabditis elegans*, Ced-3. Las caspasas existen en forma de proenzimas latentes que son activadas en una forma similar a una cadena después de la escisión de un profragmento que finaliza en un aspartilo. Todas las caspasas contienen una secuencia QACRG en la que la cisteína forma parte del sitio activo. Las señales procedentes de la vía mitocondrial y de la vía del receptor de muerte celular activan caspasas «iniciadoras», que escinden y activan a caspasas «verdugo» de la vía de muerte común. Las caspasas «verdugo» escinden, a su vez, sustratos específicos y de esta forma contribuyen al «desmantelamiento» y «empaquetado» de la célula moribunda. La caspasa que mejor se ha caracterizado en el contexto de la vía común de muerte celular es la caspasa-3.

Se han identificado diversos sustratos de la caspasa-3. Un sustrato particularmente interesante es la ADNasa activada por caspasas (CAD). La CAD es una nucleasa latente que puede escindir el ADN cromosómico en fragmentos del tamaño de nucleosomas, pero que es mantenida bajo control por un inhibidor denominado ICAD (inhibidor de CAD). La actividad nucleásica de CAD es liberada por la escisión, mediada por la caspasa-3, de aspartilos específicos de ICAD. La CAD activada es responsable en parte de la fragmentación del ADN que caracteriza a la apoptosis.

LA VÍA MITOCONDRIAL DE LA APOPTOSIS Y LAS PROTEÍNAS DE LA FAMILIA Bcl-2. El principal mecanismo de apoptosis en las células de los metazoos supone la regulación de la integridad mitocondrial por miembros de la familia de proteínas Bcl-2. Bcl-2 se identificó inicialmente durante la caracterización molecular de una translocación cromosómica en el linfoma folicular que lleva a que el *locus* de la cadena pesada de las Ig del cromosoma 14 esté apuesto al gen de Bcl-2 en el cromosoma 18. Bcl-2 representa el homólogo en vertebrados a *Ced-9*, un gen de *C. elegans* que inhibe la apoptosis en nematodos. Al igual que Ced-9, Bcl-2 es inhibidor de la vía mitocondrial de la apoptosis.

Las proteínas de la familia Bcl-2 se pueden dividir en tres grupos. Las proteínas antiapoptósicas multidominio como Bcl-2 y Bcl-X_L contienen típicamente cuatro dominios de homología Bcl-2 (BH) y residen en la membrana mitocondrial externa, donde contribuyen a la estabilidad mitocondrial. Las proteínas proapoptósicas multidominio, como Bax y Bak, son similares a Bcl-2 en que tienen múltiples dominios, pero estas proteínas, cuando son activadas, pueden alterar la integridad de la membrana mitocondrial externa. Las proteínas con un dominio BH3 de un dominio, que actúan como detectores de diversos agentes estresantes, se pueden unir a diversas proteínas proapoptósicas como Bak y Bax y a diversas proteínas antiapoptósicas como Bcl-2, y regulan sus funciones.

Diversos estímulos diferentes inducen y activan a diferentes proteínas con un dominio BH3 mediante mecanismos transcripcionales y postranscripcionales. La lesión del ADN contribuye a la inducción transcripcional, mediada por p53, de genes que codifican proteínas con un dominio BH3 llamadas Puma y Noxa. Las señales del receptor de los linfocitos B del RLT en los linfocitos B y T en desarrollo activan una proteína con un dominio BH3 denominada Bim por diversos mecanismos, que incluyen el aumento de la síntesis de modificación postraduccional mediante fosforilación. La privación de los linfocitos T y B de los factores de crecimiento y supervivencia necesarios también activa a Bim. La activación de la caspasa-8 por los receptores de muerte celular, como se señala más adelante, puede inducir la activación de una proteína con un dominio BH3 latente denominada Bid mediante procesamiento proteolítico.

La generación de las formas activas de las proteínas con un dominio BH3 puede poner en marcha una serie de fenómenos que producen permeabilidad mitocondrial, lo que da lugar a la liberación desde este orgánulo de proteínas inductoras de la apoptosis que inexorablemente llevan a la célula a la vía de muerte común. Las proteínas con un dominio BH3 contribuyen a la alteración de la integridad mitocondrial de dos formas principales. Se pueden unir a las proteínas proapoptósicas Bak y Bax en el citoplasma, hacer que cambien de conformación, que se oligomericen, que se transloquen a la membrana mitocondrial externa y que generen un aumento de la permeabilidad mitocondrial. También se pueden unir a proteínas antiapoptósicas, como Bcl-2 y Bcl-X_L, de la membrana mitocondrial externa, e inhibirlas, impidiendo que interactúen con Bak o Bax y antagonicen a estas moléculas.

La pérdida de la integridad de la membrana mitocondrial da lugar a la liberación de importantes inductores mitocondriales de la apoptosis, como el citocromo c, Smac/Diablo y Omi/HtrA2 (se analizan a continuación). El citocromo c liberado desde las mitocondrias se une a una proteína denominada factor activador de la apoptosis-1 (Apaf-1), que es el homólogo en los vertebrados a Ced-4,1 importante regulador de la apoptosis en *C. elegans*. El complejo Apaf-1–citocromo c, también conocido como el apoptosoma, se une a la procaspasa-9, una importante caspasa iniciadora de la vía mitocondrial, y la activa. La caspasa-9 activa, a su vez, la vía de muerte común.

Otras proteínas mitocondriales liberadas contribuyen a la activación de las caspasas de una forma menos directa. Las caspasas activadas en el citosol se asocian a una familia de inhibidores, conocidos como IAP (inhibidores de la apoptosis), que las mantienen bajo control. Dos proteínas mitocondriales liberadas durante la apoptosis, Smac/Diablo y Omi/HtrA2, se unen a los IAP y antagonizan su actividad, promoviendo de esta forma la actividad de las caspasas y la inducción de la apoptosis. Otras proteínas mitocondriales, que no se analizan aquí, también pueden contribuir al proceso apoptósico sin influir directamente en la activación de las caspasas.

LA VÍA DEL RECEPTOR DE MUERTE CELULAR DE LA APOPTOSIS. Varios receptores triméricos de la superficie celular de la familia del receptor del TNF pueden inducir la apoptosis cuando se unen a sus ligandos fisiológicos. Estos receptores se denominan genéricamente receptores de muerte celular. El prototipo de factor de muerte celular es Fas. El FasL inducido en los linfocitos T $CD4^+$ activados puede interactuar con el receptor Fas en el mismo linfocito o en linfocitos vecinos y contribuir a la contracción de algunas respuestas de los linfocitos T cooperadores y al mantenimiento de la autotolerancia. El ligando FasL de los linfocitos T cooperadores activados también interactúa con el receptor Fas de los linfocitos B para mediar la eliminación de los linfocitos B autorreactivos anérgicos.

La porción intracelular de Fas contiene un dominio de interacción proteína-proteína, conocido como dominio de muerte celular. Una proteína adaptadora que contiene un dominio de muerte celular, denominada FADD (dominio de muerte celular asociado a Fas), une Fas a otra caspasa iniciadora, la procaspasa-8, en la cara interna de la membrana plasmática. La ocupación de Fas por FasL da lugar a la activación de la caspasa-8 y, en consecuencia, a la inducción de la apoptosis.

Aunque las vías del receptor de muerte celular pueden inducir la apoptosis sin necesidad de cambios mitocondriales, la transmisión de señales del receptor de muerte celular se amplifica en algunos tipos celulares por un mecanismo de retroalimentación positiva que implica a las mitocondrias. En estas células, la caspasa-8 escinde y activa a una proteína con un dominio BH3 proapoptósica llamada Bid, que contribuye a la vía mitocondrial mediante Bak y Bax, como se ha señalado más arriba.

LA FUNCIÓN DE LA APOPTOSIS EN EL SISTEMA INMUNITARIO. La muerte apoptósica se inicia en muchos casos durante el desarrollo linfocítico y la activación inmunitaria. Tanto los proapoptósicos como los mecanismos antiapoptósicos son cruciales durante el desarrollo y la activación de las células inmunitarias, y muchas de las moléculas que regulan estos procesos están reguladas de forma exquisita.

En las primeras fases del desarrollo de los linfocitos T, el receptor de la IL-7 proporciona señales de supervivencia aumentando transitoriamente la concentración de Bcl-2. La apoptosis es el destino de los linfocitos pro-B y pro-T que no expresan receptores del antígeno funcionales, en parte debido a que la concentración de Bcl-2 disminuye inmediatamente antes de estos puntos de verificación de los receptores pre-B y pre-T. La eliminación de linfocitos inmaduros por el reconocimiento de elevada avidez de antígenos propios tanto en el timo como en la médula ósea se debe al menos en parte a la inducción de Bim, una proteína con un dominio BH3 proapoptósica. La selección positiva por antígenos propios de menor avidez en el timo depende de señales de supervivencia inducidas por el RLT, y los linfocitos que no son seleccionados positivamente son eliminados mediante apoptosis. No están claros los mecanismos moleculares que contribuyen a la supervivencia durante la selección positiva de los linfocitos T, aunque la transmisión de señales por el receptor del antígeno puede activar muchas vías y moléculas que protegen a las células de la apoptosis, incluido el factor nuclear κB, que estimula la expresión de varias proteínas antiapoptósicas.

Después de la activación inmunitaria, la fase de contracción de las respuestas inmunitarias supone la pérdida apoptósica de numerosos linfocitos activados. Buena parte de esta pérdida se atribuye a la disminución de la expresión de Bcl-2 y Bcl-x, y posiblemente a la activación de Bim, debido a la privación de señales de supervivencia inducidas por factores de crecimiento. No está claro si la muerte celular inducida por la activación mediada por Fas contribuye a la contracción de las respuestas inmunitarias. La mayoría de los linfocitos B activados de los centros germinales también es eliminada mediante apoptosis, principalmente porque estos linfocitos no son seleccionados positivamente por el antígeno.

Los linfocitos T CD8$^+$ citotóxicos y los linfocitos citolíticos naturales sintetizan perforina y granzimas, moléculas que tienen como objetivo facilitar la ejecución de las células diana mediante apoptosis. La granzima B es una proteasa de serina que, como las caspasas, escinde las proteínas después de los aspartilos, y puede activar directamente la cadena de las caspasas.

Finalmente, señales de supervivencia contribuyen a la generación de linfocitos de memoria, cuyo dato característico es la supervivencia prolongada de linfocitos activados previamente sin una estimulación continua. La inducción de proteínas antiapoptósicas de la familia Bcl-2, la degradación inducida de las proteínas proapoptósicas de la familia Bcl-2 y la expresión de inhibidores de las caspasas, como las proteínas IAP, son algunos de los mecanismos mediante los cuales se puede mantener limitada la apoptosis en las células que adquieren un fenotipo de memoria.

CD4$^+$, y se sabe mucho menos sobre los mecanismos de la tolerancia en los linfocitos T CD8$^+$ maduros. Es posible que si los linfocitos T CD8$^+$ reconocen péptidos asociados al CPH de la clase I sin coestimulación, inmunidad innata ni cooperación de los linfocitos T, los linfocitos CD8$^+$ se hagan anérgicos. En esta situación los linfocitos T CD8$^+$ entrarían en contacto con la señal 1 (antígeno) sin segundas señales, y el mecanismo de la anergia sería esencialmente el mismo que para los linfocitos T cooperadores. No se ha establecido la participación de CTLA-4 ni de otros receptores inhibidores en la inducción de la anergia en los linfocitos T CD8$^+$. Los linfocitos T reguladores CD25$^+$ pueden inhibir directamente la activación de los linfocitos T CD8$^+$. Los linfocitos T CD8$^+$ que son expuestos a concentraciones elevadas de antígenos propios también pueden experimentar una muerte celular apoptósica; este proceso se puede deber a la activación de Bim (como se ha mencionado antes) y no parece implicar al receptor de muerte celular Fas.

Factores que determinan la tolerogenia de los antígenos propios

Estudios con diversos modelos experimentales han mostrado que muchas características de los antígenos proteínicos determinan si estos antígenos inducirán la activación de los linfocitos T o la tolerancia (tabla 11-1). Los antígenos propios tienen propiedades especiales que les hacen tolerógenos. Algunos antígenos propios están presentes a concentraciones elevadas en los órganos linfáticos generadores, y estos antígenos pueden inducir selección negativa o el desarrollo de linfocitos T reguladores. En la periferia, los antígenos propios normalmente son presentados al sistema inmunitario sin inflamación ni inmunidad innata. En estas condiciones, las CPA expresan pocos coestimuladores o ninguno, y el reconocimiento del antígeno puede no provocar ninguna respuesta (ignorancia) o inducir anergia o muerte celular. Como los antígenos propios no se pueden eliminar, son capaces de ocupar de forma continua los receptores del antígeno de linfocitos T específicos, y la estimulación crónica sin señales de activación pueden inducir anergia o muerte celular inducida por la activación, o favorecer la aparición de linfocitos T reguladores. Estos conceptos se basan en gran medida en modelos experimentales en los que se administran antígenos a ratones o se expresan como transgenes en ratones. Uno de los retos continuos en este campo es definir los mecanismos mediante los cuales diversos antígenos propios que se expresan normalmente inducen tolerancia, especialmente en los seres humanos.

Tabla 11-1. Factores que determinan la inmunogenia y la tolerogenia de los antígenos proteínicos

Factor	Factores que favorecen la estimulación de las respuestas inmunitarias	Factores que favorecen la tolerancia
Cantidad	Las dosis óptimas varían para diferentes antígenos	Dosis elevadas
Persistencia	Duración corta (eliminados por la respuesta inmunitaria)	Prolongada
Vía de entrada; localización	Subcutánea, intradérmica; ausencia en los órganos generadores	Intravenosa, oral; presencia en los órganos generadores
Presencia de adyuvantes	Antígenos con adyuvantes: estimulan a los linfocitos T cooperadores	Antígenos sin adyuvantes: no inmunógenos o tolerógenos
Propiedades de las células presentadoras de antígenos	Concentraciones elevadas de coestimuladores	Concentraciones bajas de coestimuladores y citocinas

TOLERANCIA DE LOS LINFOCITOS B

La tolerancia en los linfocitos B es necesaria para mantener la falta de reactividad frente a los antígenos propios independientes del timo, como polisacáridos y lípidos. La tolerancia de los linfocitos B también participa en la prevención de las respuestas humorales frente a antígenos proteínicos. Estudios experimentales han llevado a la hipótesis de que durante la maduración y la activación de los linfocitos B hay múltiples mecanismos mediante los cuales el contacto con los antígenos propios puede abortar estos procesos (figura 11-9).

Tolerancia central en los linfocitos B

Los linfocitos B inmaduros que reconocen antígenos propios en la médula ósea con afinidad elevada cambian de especificidad o son eliminados. Si los linfocitos B reconocen antígenos propios que están presentes en una concentración elevada en la médula ósea, y especialmente si el antígeno es presentado en forma multivalente (p. ej., sobre superficies celulares), los linfocitos B reactivan sus genes *RAG1* y *RAG2* y expresan una nueva cadena ligera de inmunoglobulina (Ig), adquiriendo así una nueva especificidad. Este proceso se denomina **edición del receptor** (véase capítulo 8) y es un mecanismo importante para eliminar la autorreactividad del repertorio de los linfocitos B maduros. Si la edición no elimina la autorreactividad, los linfocitos B inmaduros pueden ser eliminados (es decir, mueren mediante apoptosis). Un reconocimiento más débil de los antígenos propios puede producir inactivación funcional (anergia) en lugar de muerte celular.

- Los mecanismos de la autotolerancia en los linfocitos B se han analizado principalmente en modelos experimentales utilizando ratones transgénicos. En uno de estos modelos (figura 11-10) se crea un conjunto de ratones en los que se expresa como transgén un receptor de Ig específico para un antígeno proteínico modelo, la lisozima del huevo de gallina (LHG). La mayor parte de los linfocitos B de estos ratones transgénicos son específicos para LHG y pueden ser estimulados para producir anticuerpos anti-LHG. El antígeno LHG se expresa en otro conjunto de ratones transgénicos; como esta proteína está presente durante todo el desarrollo, en efecto es un antígeno propio (como la proteína vírica expresada en los islotes pancreáticos, a la que se hizo referencia antes). El antígeno se puede expresar como una proteína de membrana multivalente, en cuyo caso es reconocida con una avidez elevada, o como una proteína secretada, en cuyo caso está presente a una valencia baja y es reconocida con avidez baja. Si se cruzan los ratones transgénicos para la Ig y los ratones transgénicos para la LHG, en la descendencia F_1 los linfocitos B inmaduros específicos para LHG son expuestos a LHG. Los linfocitos B inmaduros que entran en contacto con la forma multivalente de este antígeno propio mueren y no llegan a madurar. Los linfocitos B que reconocen el antígeno soluble con menor avidez maduran y salen de la médula ósea, pero reducen su expresión de receptores del antígeno y son incapaces de responder al antígeno propio. En estos transgénicos para la Ig es difícil evaluar la edición del receptor porque la Ig transgénica se integra aleatoriamente en el genoma y no se elimina. Sin embargo, si la Ig transgénica se «activa mediante inserción génica» en el *locus* de las Ig normales, el reconocimiento del antígeno da lugar a la eliminación de la cadena ligera de las Ig y a la expresión de una nueva cadena ligera. De hecho, estos ratones con activación mediante inserción génica han mostrado que la inhibición del receptor es el principal mecanismo de la tolerancia y los linfocitos B en desarrollo.
- En otro sistema transgénico, si los genes que codifican una Ig específica para un alelo del CPH de la clase I son introducidos en ratones que expresan ese alelo, los linfocitos B que expresan la Ig transgénica no maduran y salen de la médula. Muchos de los linfocitos B inmaduros mueren, pero hasta el 25% edita del receptor y expresa una nueva cadena ligera de Ig, y pierde su reactividad con el antígeno del CPH. La molécula del CPH de la clase I es un ejemplo de un antígeno propio unido a la membrana que es presentado sobre superficies celulares en una forma multivalente capaz de establecer enlaces cruzados con las moléculas de Ig de los linfocitos B.

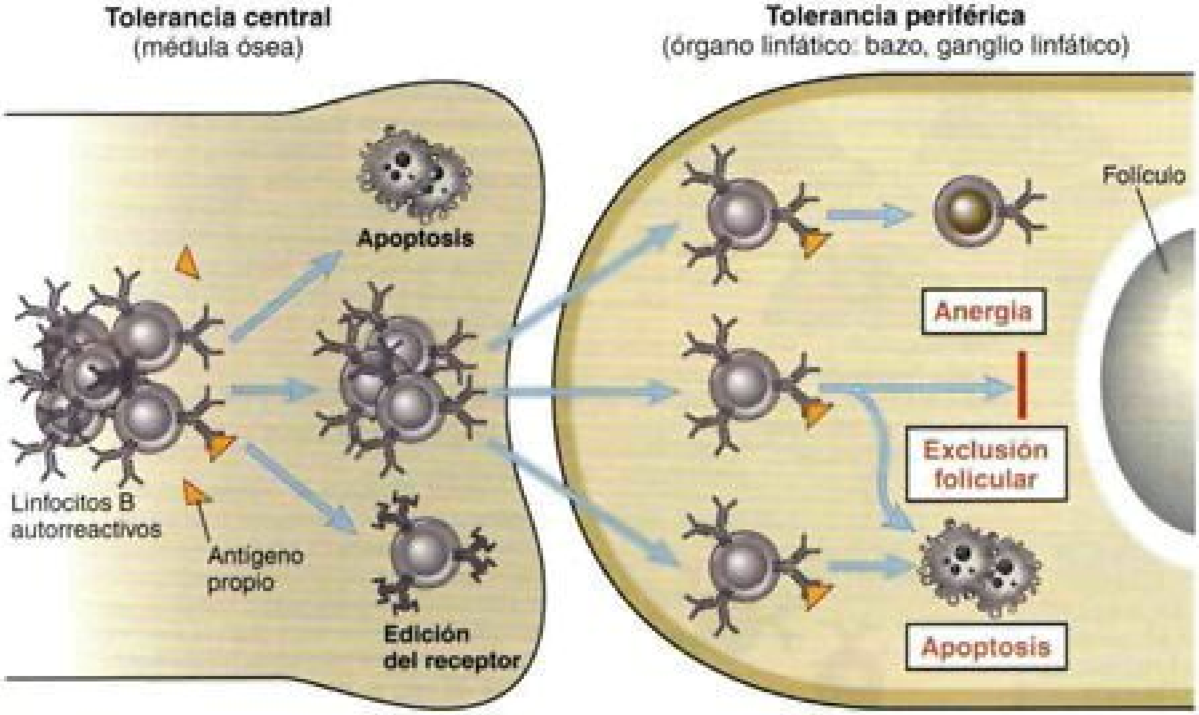


FIGURA 11-9 Tolerancia central y periférica en los linfocitos B. Los linfocitos B inmaduros que entran en contacto con antígenos propios en la médula ósea mueren mediante apoptosis o cambian la especificidad de sus receptores del antígeno (edición del receptor). Los linfocitos B que entran en contacto con antígenos propios en los tejidos periféricos se hacen anérgicos, son excluidos de los folículos linfáticos o mueren mediante apoptosis.

Tolerancia periférica en los linfocitos B

Los linfocitos B maduros que reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos sin linfocitos T cooperadores específicos pueden volverse funcionalmente arreactivos o morir mediante apoptosis (véase figura 11-9). Los mecanismos bioquímicos de la anergia de los linfocitos B probablemente sean similares al proceso de «sintonización» que se ha mencionado antes en el análisis de la anergia de los linfocitos T. El encuentro con los antígenos propios reduce la supervivencia de los linfocitos B y favorece la muerte por la vía mitocondrial. *Los linfocitos B que entran en contacto con* antígenos propios en la periferia son menos capaces de migrar hacia los folículos linfáticos que los linfocitos B vírgenes normales. Un probable mecanismo de exclusión folicular es que el reconocimiento crónico del antígeno da lugar a una reducción de la expresión del receptor de quimiocinas (CXCR5) que normalmente lleva los linfocitos B vírgenes hasta los folículos. Los linfocitos que son excluidos los folículos no reciben las señales de supervivencia necesarias y mueren. Si los linfocitos B anérgicos entran en contacto con cualquier linfocito T cooperador específico de antígeno, los linfocitos B pueden morir por la unión del FasL de los linfocitos T con el receptor Fas de los linfocitos B. Este mecanismo de eliminación de los linfocitos B autorreactivos no es activo en los ratones ni en los seres humanos con mutaciones de Fas o FasL, y este insuficiencia puede contribuir a la producción de autoanticuerpos.

- Muchos de estos mecanismos de tolerancia periférica de los linfocitos B se han analizado en el sistema transgénico de LHG que se ha mencionado antes. En estos sistemas experimentales los linfocitos B específicos de LHG se pueden transferir a ratones que expresan la forma soluble de LHG en la periferia sin la cooperación de los linfocitos T. El destino principal de estos linfocitos B que reconocen antígenos propios es la anergia funcional, que da lugar a la imposibilidad de responder al antígeno. Los linfocitos B anérgicos parecen incapaces de activar a las tirosina cinasas asociadas al receptor y de mantener aumentos sostenidos del calcio intracelular tras la exposición al antígeno. Los linfocitos B también muestran concentraciones elevadas de la proteína proapoptósica Bim y una mayor dependencia de factores de supervivencia como BAFF (véase capítulo 10). *En consecuencia, los linfocitos B que han entrado en contacto* con el antígeno propio no pueden competir de forma eficaz con otros linfocitos y mueren, puesto que no consiguen las señales de supervivencia adecuadas.

En modelos experimentales se han demostrado otros muchos mecanismos de tolerancia de los linfocitos B. El receptor inhibidor de la Fcγ, FcγRII, la proteína CD22 que contiene ITIM y está asociada a fosfatasas, y algunas tirosina cinasas (p. ej., Lyn), participan en la autotolerancia de los linfocitos B. Esto se deduce de la observación de que la inactivación de los genes que codifican cualquiera de estas proteínas da lugar a la producción de autoanticuerpos. Se desconoce cómo se activan estas vías por el encuentro con los antígenos propios.

Se sospecha que muchas enfermedades producidas por autoanticuerpos se deben al fallo de la tolerancia de los linfocitos B, aunque se sabe poco sobre qué vía de la tolerancia falla o por qué lo hace en cualquiera de estos trastornos. Los individuos normales no producen autoanticuerpos patogénicos de afinidad elevada frente a los antígenos proteínicos propios, y esto puede deberse a eliminación o tolerancia de los linfocitos T cooperadores aun cuando haya linfocitos B

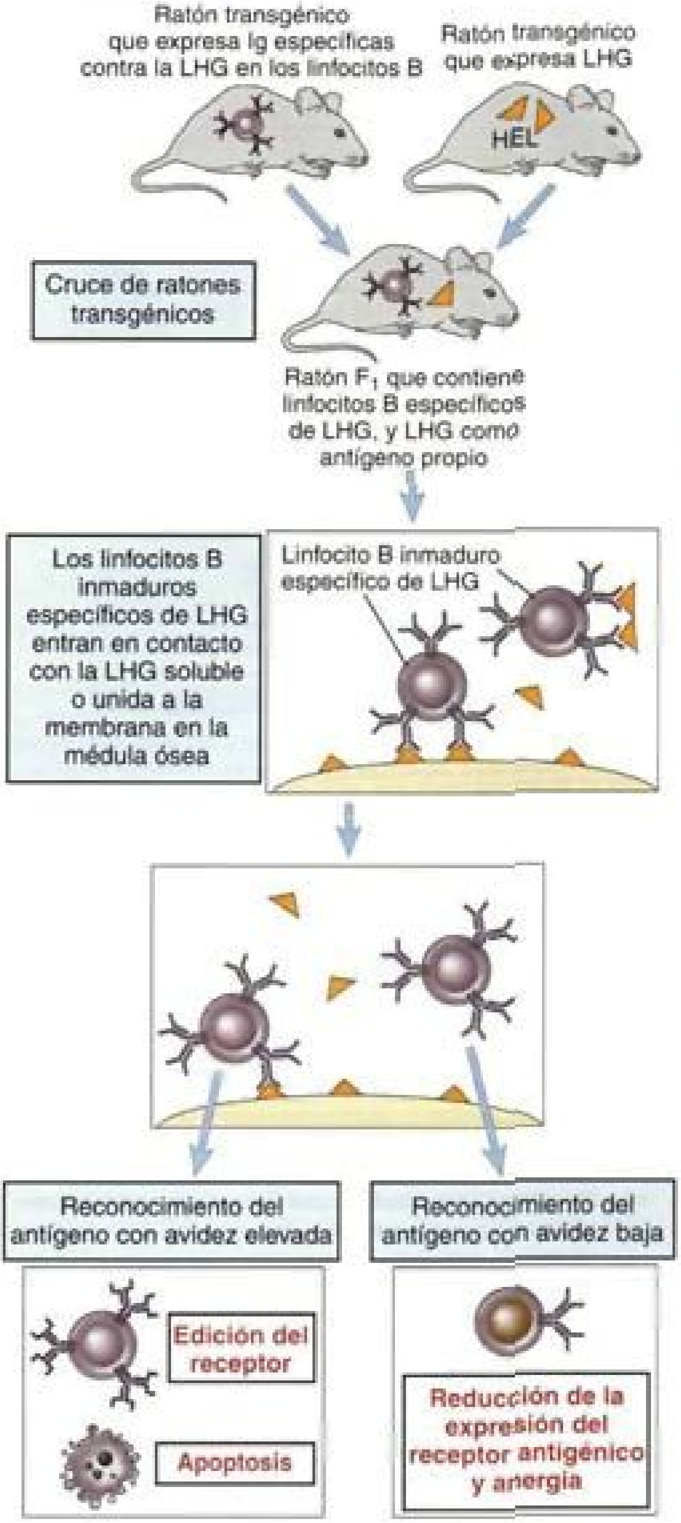

Ratón transgénico que expresa Ig específicas contra la LHG en los linfocitos B
Ratón transgénico que expresa LHG
HEL
Cruce de ratones transgénicos
Ratón F₁ que contiene linfocitos B específicos de LHG, y LHG como antígeno propio
Los linfocitos B inmaduros específicos de LHG entran en contacto con la LHG soluble o unida a la membrana en la médula ósea
Linfocito B inmaduro específico de LHG
Reconocimiento del antígeno con avidez elevada
Reconocimiento del antígeno con avidez baja
Edición del receptor
Apoptosis
Reducción de la expresión del receptor antigénico y anergia

FIGURA 11-10 Tolerancia de los linfocitos B en un modelo de ratón transgénico. Se cría un ratón transgénico que expresa una Ig específica para el antígeno LHG con otro ratón transgénico que produce LHG como antígeno propio. En el ratón F$_1$ «transgénico doble», la mayoría de los linfocitos B expresa receptores específicos de LHG que reconocen el antígeno LHG propio. Cuando los linfocitos B inmaduros reconocen el antígeno en la médula ósea, los linfocitos B pueden modificar sus receptores, ser eliminados mediante apoptosis o salir de la médula ósea con niveles muy reducidos de expresión del receptor. La edición del receptor se ve sólo si el transgén de la Ig se expresa en el locus de las Ig normales del genoma.

funcionales. En estos casos los defectos del mantenimiento de la tolerancia de los linfocitos T pueden dar lugar a la producción de autoanticuerpos.

Los mecanismos de la tolerancia de los linfocitos T y B son similares en muchos aspectos, aunque también hay diferencias importantes (tabla 11-2). Se ha aprendido mucho del uso de modelos animales, especialmente ratones transgénicos. La aplicación de este conocimiento a la comprensión de los mecanismos de la tolerancia a diferentes antígenos propios en individuos normales, y a la definición de por qué falla la tolerancia, dando lugar a enfermedades autoinmunitarias, es un área de investigación activa.

TOLERANCIA INDUCIDA POR ANTÍGENOS PROTEÍNICOS EXTRAÑOS

Los antígenos extraños se pueden administrar de formas que induzcan preferentemente tolerancia en lugar de respuestas inmunitarias. En general, los antígenos proteínicos administrados por vía subcutánea o intradérmica con adyuvantes favorecen la inmunidad, mientras que dosis elevadas de antígenos administrados por vía sistémica sin adyuvantes tienden a inducir tolerancia (véase figura 11-4). La razón probable de esto es que los adyuvantes estimulan las respuestas inmunitarias innatas y la expresión de coestimuladores sobre las CPA, y sin estas segundas señales los linfocitos T que reconocen el antígeno pueden hacerse anérgicos o morir. Los antígenos tolerógenos también pueden activar linfocitos T reguladores, aunque todavía no se han definido las señales que llevan a la aparición de linfocitos T reguladores en respuesta a esos antígenos. Muchas otras características de los antígenos, y cómo se administran, pueden influir en el equilibrio entre la inmunidad y la tolerancia (véase tabla 11-1).

La administración oral de un antígeno proteínico con frecuencia produce la supresión de las respuestas inmunitarias humorales y celulares sistémicas frente a la inmunización con el mismo antígeno. Este fenómeno se denomina **tolerancia oral.** Se ha propuesto que la importancia fisiológica de la tolerancia oral puede radicar en que es un mecanismo para evitar las respuestas inmunitarias frente a antígenos alimentarios y a las bacterias que residen normalmente como comensales en la luz intestinal y que son necesarias para la digestión y la absorción. Diferentes dosis de antígenos administrados por vía oral pueden inducir anergia en linfocitos T específicos de antígeno o pueden inducir linfocitos supresores que producen citocinas, como TGF-β, que inhiben las respuestas inmunitarias. No está claro por qué la administración oral de algunos antígenos, como proteínas solubles en dosis elevadas, inducen la tolerancia sistémica de los linfocitos T, mientras que la inmunización oral con otros antígenos, como las vacunas con el virus de la poliomielitis atenuado, induce respuestas humorales protectoras dependientes de linfocitos T y una memoria prolongada.

HOMEOSTASIS EN EL SISTEMA INMUNITARIO: FINALIZACIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS NORMALES

Hasta ahora se ha analizado principalmente en este capítulo cómo el sistema inmunitario se hace arreactivo frente a

Tabla 11-2. Autotolerancia en los linfocitos B y T

Característica	Linfocitos T	Linfocitos B
Principales localizaciones de la inducción de la tolerancia	*Timo (corteza); periferia*	*Médula ósea; periferia*
Fase de la maduración sensible a la tolerancia	Timocito CD4+ CD8+ (positivo doble)	Linfocito B inmaduro (IgM+ IgD−)
Estímulos para la inducción de tolerancia	Central: reconocimiento del antígeno en el timo con elevada avidez	Central: reconocimiento de antígenos multivalentes en la médula ósea
	Periférica: presentación del antígeno CPA que carecen de coestimuladores; estimulación repetida por antígenos propios	Periférica: reconocimiento del antígeno sin cooperación de los linfocitos T ni segundas señales
Principales mecanismos de la tolerancia	Tolerancia central: eliminación (apoptosis); desarrollo de linfocitos T reguladores	Tolerancia central: eliminación (apoptosis), edición del receptor
	Tolerancia periférica: anergia, apoptosis, supresión	Tolerancia periférica: bloqueo de la transducción de señales (anergia); incapacidad de entrar en los folículos linfáticos; apoptosis

Abreviaturas: CPA, célula presentadora de antígenos.

los antígenos propios. La muerte y la inactivación de los linfocitos también son importantes para mantener un número estable de estos linfocitos durante toda la vida de un individuo, a pesar de la producción constante de nuevos linfocitos en los órganos linfáticos generadores y la tremenda expansión clonal que puede producirse durante las respuestas frente a antígenos inmunógenos potentes. El mantenimiento de números constantes de células se denomina **homeostasis**. En esta sección se van a analizar los mecanismos conocidos que actúan para mantener la homeostasis después de la activación de los linfocitos.

Las respuestas inmunitarias frente a los antígenos extraños son autolimitadas y desaparecen a medida que se eliminan los antígenos, devolviendo el sistema inmunitario a su estado de reposo inicial. En capítulos anteriores se ha analizado la expansión de los linfocitos T y B después de la estimulación con antígenos y con otras señales, y la diferenciación de estos linfocitos en linfocitos efectores y de memoria. Después de la eliminación del antígeno hay una fase de contracción, en la que se pierden la mayoría de los linfocitos que han respondido al antígeno Esta fase de contracción se debe en gran medida a la muerte apoptósica de los linfocitos activados previamente. Los antígenos, los coestimuladores y las citocinas (factores de crecimiento) sintetizados durante las respuestas inmunitarias impiden que los linfocitos mueran y permiten la expansión clonal y la diferenciación de los linfocitos en linfocitos efectores. Los estímulos de supervivencia de los linfocitos actúan principalmente induciendo la expresión de proteínas antiapoptósicas, las más importantes de las cuales son miembros de la familia Bcl-2. Los linfocitos efectores que se producen durante las respuestas inmunitarias adaptativas actúan eliminando el antígeno, como consecuencia de lo cual también finaliza la respuesta inmunitaria innata. Por tanto, los clones de linfocitos que fueron activados por el antígeno son privados de estímulos de supervivencia esenciales y mueren mediante apoptosis (figura 11-11). La apoptosis es principalmente la consecuencia de la activación de detectores de muerte celular como Bim y de la reducción de la concentración de proteínas y supervivencia como Bcl-2 y Bcl-x (véase cuadro 11-2). Así, se restaura la homeostasis después de haber eliminado el antígeno, y el único signo de la respuesta inmunitaria anterior es la persistencia de linfocitos de memoria de vida prolongada pero inactivos.

Además de esta contracción de las respuestas inmunitarias secundaria a la muerte celular, los antígenos pueden activar mecanismos reguladores activos que también sirven para finalizar las respuestas inmunitarias. Dos de estos mecanismos se han mencionado antes como mecanismos de tolerancia de los linfocitos T periféricos. Los linfocitos T activados comienzan a expresar CTLA-4, que interactúa con las moléculas de B7 e inhibe la proliferación continua de los linfocitos. CTLA-4 aparece después de 3 o 4 días de activación de los linfocitos T, y esto puede preceder a la disminución de la respuesta de los linfocitos T. Por tanto, CTLA-4 puede ser un finalizador fisiológico de la activación de los linfocitos T. Otros receptores inhibidores, como PD-1, pueden tener una función similar. Los linfocitos T activados también pueden expresar receptores de muerte celular, como Fas, y los ligandos de estos receptores, y la interacción de estas moléculas produce apoptosis (véase cuadro 11-2). Como la coexpresión de Fas y FasL y la apoptosis mediada por Fas son inducidas por la estimulación antigénica repetida, es muy probable que sean activadas en situaciones de exposición persistente al antígeno (p. ej., por antígenos propios o durante infecciones crónicas). Sin embargo, los receptores inhibidores como CTLA-4 y los receptores de muerte celular parecen ser más importantes para la tolerancia a los antígenos propios que para la finalización de las respuestas inmunitarias normales frente a antígenos extraños, como las proteínas microbianas. De forma similar, no sabemos si los linfocitos T reguladores participan en la limitación de las respuestas a la mayoría de los inmunógenos.

Las respuestas de los linfocitos B también son controladas de forma activa porque los anticuerpos IgG sintetizados por los linfocitos B forman complejos con el antígeno, y los

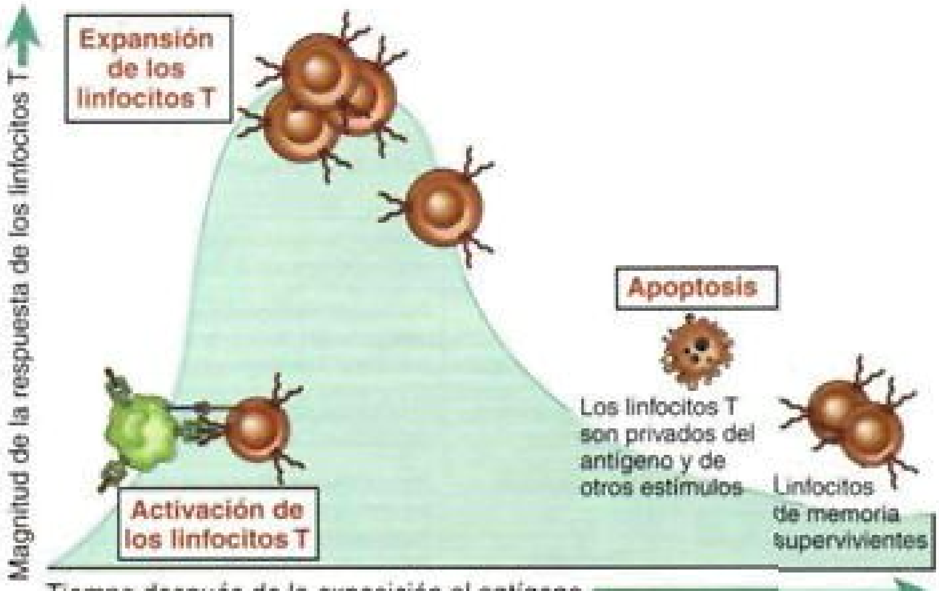

Expansión de los linfocitos T
Apoptosis
Los linfocitos T son privados del antígeno y de otros estímulos
Linfocitos de memoria supervivientes
Activación de los linfocitos T
Magnitud de la respuesta de los linfocitos T
Tiempo después de la exposición al antígeno

FIGURA 11-11 Mecanismos de la disminución de las respuestas inmunitarias normales (homeostasis). Los linfocitos T proliferan y se diferencian en respuesta al antígeno. A medida que se elimina el antígeno, muchos de los linfocitos T activados mueren mediante apoptosis. Al final de la respuesta inmunitaria, los linfocitos de memoria son los únicos linfocitos supervivientes. Aunque se han propuesto muchos mecanismos reguladores activos como mecanismos para la finalización de las respuestas inmunitarias normales, es probable que la apoptosis sea el principal mecanismo para la disminución de las respuestas tanto de los linfocitos T como de los linfocitos B (sólo se muestran los linfocitos T).

complejos se unen a los receptores de la Fcγ de los linfocitos B e inhiben a estos linfocitos. Este proceso de **retroalimentación por anticuerpos** se ha descrito en el capítulo 10.

Niels Jerne propuso en los años setenta otro mecanismo para regular las respuestas inmunitarias adaptativas, como la **hipótesis de la red.** Esta idea se basa en el hecho de que los receptores del antígeno de los linfocitos son muy diversos y que los receptores de cualquier especificidad dada tienen secuencias de aminoácidos diferentes a las de los receptores de todas las demás especificidades. Estas secuencias únicas forman determinantes, denominados **idiotipos,** que pueden ser reconocidos por otros linfocitos con especificidades complementarias, o antiidiotípicas (véase capítulo 4, cuadro 4-3). Así, los linfocitos pueden responder a los receptores del antígeno únicos de otros linfocitos; se dice que estas respuestas son antiidiotípicas. El soporte central de la hipótesis de la red es que las interacciones complementarias entre los idiotipos y los antiidiotipos alcanzan un estado de equilibrio en el cual el sistema inmunitario está en situación de homeostasis. Cuando un antígeno extraño entra en el sistema, uno o varios clones de linfocitos responden, se expanden sus idiotipos, y se activan respuestas antiidiotípicas que tienen como objetivo inactivar a los linfocitos específicos de antígeno (que expresan el idiotipo). Aunque esta hipótesis sigue siendo una idea intrigante, no se ha demostrado experimentalmente que las redes idiotípicas participen realmente en la regulación de las respuestas inmunitarias fisiológicas.

RESUMEN

- La tolerancia inmunitaria es la falta de reactividad frente a un antígeno inducida por la exposición a ese antígeno de linfocitos específicos. La tolerancia a los antígenos propios es una propiedad fundamental del sistema inmunitario normal, y el fallo de la autotolerancia produce enfermedades autoinmunitarias. Los antígenos se pueden administrar de formas que induzcan tolerancia en lugar de inmunidad, y esto se puede aprovechar para la prevención y el tratamiento del rechazo al trasplante y las enfermedades autoinmunitarias y alérgicas.

- La tolerancia central se induce en los órganos linfáticos generadores (timo y médula ósea) cuando los linfocitos inmaduros entran en contacto con los antígenos propios presentes en estos órganos. La tolerancia periférica se produce cuando los linfocitos maduros reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos en condiciones determinadas.

- En los linfocitos T se produce tolerancia central (selección negativa) cuando los timocitos con receptores de afinidad elevada por los antígenos propios reconocen estos antígenos en el timo. Algunos linfocitos T inmaduros que entran en contacto con antígenos propios en el timo mueren y otros se convierten en linfocitos T reguladores $CD4^+CD25^+$, que actúan controlando las respuestas frente a los antígenos propios en los tejidos periféricos.

- Varios mecanismos explican la tolerancia periférica en los linfocitos T maduros. En los linfocitos T $CD4^+$ se induce la anergia mediante el reconocimiento del antígeno sin una coestimulación adecuada o con la ocupación de receptores inhibidores como CTLA-4 y PD-1. Los linfocitos T reguladores inhiben las respuestas inmunitarias en parte produciendo citocinas inmunosupresoras. Los linfocitos T que entran en contacto con antígenos propios sin otros estímulos o que son estimulados repetidamente mueren mediante apoptosis.

- En los linfocitos B la tolerancia central se induce cuando los linfocitos B inmaduros reconocen antígenos propios multivalentes en la médula ósea. La consecuencia habitual es la muerte apoptósica de los linfocitos B o la adquisición de una nueva especificidad, denominada edición del receptor. Los linfocitos B maduros que reconocen los antígenos propios en la periferia sin la cooperación de los linfocitos T se pueden volver anérgicos o son excluidos de los folículos linfáticos, no pueden ser activados por el antígeno y en último término mueren mediante apoptosis.

- Las respuestas inmunitarias frente a antígenos extraños disminuyen con el tiempo después de la inmunización. Esto se debe principalmente a la muerte apoptósica de los linfocitos activados que se ven privados de estímulos de supervivencia a medida que es eliminado el antígeno y desaparece la inmunidad innata. Varios mecanismos activos de inhibición linfocítica también pueden actuar finalizando las respuestas inmunitarias.

Bibliografía seleccionada

Baxter AG, and PD Hodgkin. Activation rules: the two-signal theories of immune activation. Nature Reviews Immunology 2:439–446, 2002.

Fontenot JD, and AY Rudensky. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor FoxP3. Nature Immunology 6:331–337, 2005.

Goodnow CC, J Sprent, B Fazekas de St Groth, and CG Vinuesa. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. Nature 435:590–597, 2005.

Greenwald RJ, GJ Freeman, and AH Sharpe. The B7 family revisited. Annual Review of Immunology 23:515–548, 2005.

Hogquist KA, TA Baldwin, and SC Jameson. Central tolerance: learning self-control in the thymus. Nature Reviews Immunology 5:772–782, 2005.

Jun JE, and CC Goodnow. Scaffolding of antigen receptors for immunogenic versus tolerogenic signaling. Nature Immunology 4:1057–1064, 2003.

Kronenberg M, and A Rudensky. Regulation of immunity by self-reactive T cells. Nature 435:598–604, 2005.

Kyewski B, and L Klein. A central role for central tolerance. Annual Review of Immunology 24:571–606, 2006.

Liebson PJ. The regulation of lymphocyte activation by inhibitory receptors. Current Opinion in Immunology 16:328–336, 2004.

Malek TR. Tolerance, not immunity, critically depends on IL-2. Nature Reviews Immunology 4:665–674, 2004.

Marsden VS, and A Strasser. Control of apoptosis in the immune system: Bcl-2, BH3-only proteins, and more. Annual Review of Immunology 21:71–105, 2003.

Mathis D, and C Benoist. Back to central tolerance. Immunity 20:509–516, 2004.

Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. Science 296:301–305, 2002.

Mueller DL. E3 ubiquitin ligases as T cell anergy factors. Nature Immunology 5:883–890, 2004.

Nemazee D. Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance. Nature Reviews Immunology 6:728–740, 2006.

Redmond WL, and LA Sherman. Peripheral tolerance of CD8 T lymphocytes. Immunity 22:275–284, 2005.

Sakaguchi S. Naturally arising $CD4^+$ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. Annual Review of Immunology 22:531–562, 2004.

Schwartz RH. T cell anergy. Annual Review of Immunology 21:305–334, 2003.

Shevach EM. $CD4^+CD25^+$ suppressor T cells: more questions than answers. Nature Reviews Immunology 2:389–400, 2002.

Siegel RM, FK-M Chan, and MJ Lenardo. The multifaceted role of Fas signaling in immune cell homeostasis and autoimmunity. Nature Immunology 1:469–474, 2000.

Singh NJ, and RH Schwartz. Primer: mechanisms of immunologic tolerance. Nature Clinical Practice Rheumatology 2:44–51, 2006.

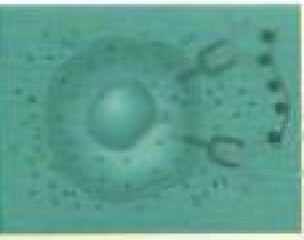
Steinman RM, D Hawiger, and MC Nussenzweig. Tolerogenic dendritic cells. Annual Review of Immunology 21:685–711, 2003.

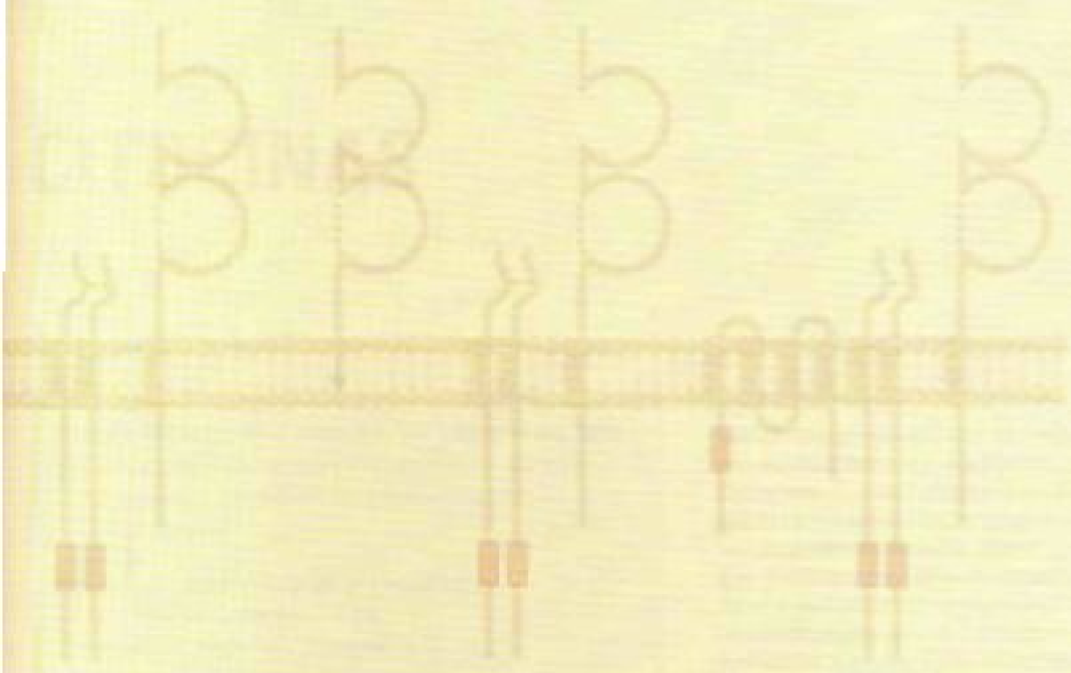
Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. Nature Immunology 6:338–344, 2005.

Walker LS, and AK Abbas. The enemy within: keeping self-reactive T cells at bay in the periphery. Nature Reviews Immunology 2:11–19, 2002.

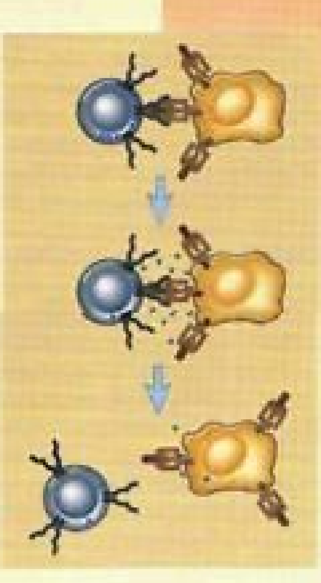
Ziegler SF. FoxP3: of mice and men. Annual Review of Immunology 6:209–226, 2006.

Sección IV





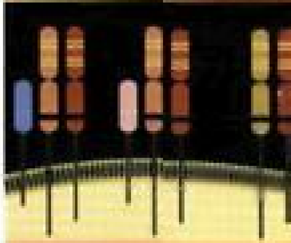
Mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias



La función fisiológica de todas las respuestas inmunitarias es eliminar los microorganismos y otros antígenos extraños. Los mecanismos mediante los cuales linfocitos específicos reconocen los antígenos extraños y responden a ellos (es decir, las fases de reconocimiento y activación de las respuestas inmunitarias adaptativas) se han analizado en las secciones II y III. La sección IV aborda los mecanismos efectores que se activan durante las respuestas inmunitarias y cómo actúan estos mecanismos en la defensa del huésped.

En el capítulo 12 se describen las citocinas, los mediadores solubles de la inmunidad innata y adaptativa y los mecanismos mediante los cuales los leucocitos se comunican entre sí y con otras células. En el capítulo 13 se describen las células efectoras de la inmunidad celular, es decir, los linfocitos T y los macrófagos, que actúan como mecanismos de defensa frente a los microorganismos intracelulares. El capítulo 14 trata los mecanismos efectores de la inmunidad humoral mediada por anticuerpos, incluido el sistema del complemento, que participan en la defensa del huésped frente a gérmenes extracelulares.

Capítulo 12



CITOCINAS

Propiedades generales de las citocinas, 268
- Categorías funcionales de las citocinas, 270
- Receptores de citocinas y transducción de señales, 271

Citocinas que median y regulan la inmunidad innata, 273
- Factor de necrosis tumoral, 273
- Interleucina-1, 278
- Quimiocinas, 279
- Interleucina-12, 281
- Interferones de tipo I, 285
- Interleucina-10, 287
- Otras citocinas de la inmunidad innata, 287
- Funciones de las citocinas en la inmunidad innata y la inflamación, 288

Citocinas que median y regulan la inmunidad adaptativa, 289
- Interleucina-2, 289
- Interleucina-4, 292
- Interleucina-5, 293
- Interleucina-13, 293
- Interferón-γ, 294
- Factor transformador del crecimiento β, 296
- Otras citocinas de la inmunidad adaptativa, 296
- Función de las citocinas de los linfocitos T en las respuestas inmunitarias adaptativas especializadas, 297

Citocinas que estimulan la hematopoyesis, 298
- Factor de células progenitoras (ligando de c-Kit), 298
- Interleucina-7, 299
- Interleucina-3, 299
- Otras citocinas hematopoyéticas, 300

Resumen, 300

Las citocinas son proteínas secretadas por las células de la inmunidad innata y adaptativa que median muchas de las funciones de estas células. Las citocinas se producen en respuesta a los microorganismos y a otros antígenos, y diferentes citocinas estimulan diferentes respuestas en las células que participan en la inmunidad y la inflamación. En la fase de activación de las respuestas inmunitarias adaptativas, las citocinas estimulan el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos, y en las fases efectoras de la inmunidad innata y adaptativa activan a diferentes células efectoras para que eliminen los microorganismos y otros antígenos. Las citocinas también estimulan el desarrollo de las células hematopoyéticas. En medicina clínica, las citocinas son importantes como sustancias terapéuticas y como objetivos de antagonistas específicos en numerosas enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

La nomenclatura de las citocinas se basa con frecuencia en sus orígenes celulares. Las citocinas producidas por los fagocitos mononucleares se denominaron inicialmente **monocinas**, y las que sintetizan los linfocitos se denominaron **linfocinas**. Con el desarrollo de anticuerpos contra las citocinas y de sondas moleculares, quedó claro que la misma proteína puede ser sintetizada por linfocitos, monocitos y diversas células tisulares, incluyendo células endoteliales y algunas células epiteliales. Por tanto, el término genérico **citocinas** es el nombre preferido para esta clase de mediadores. Como muchas citocinas son sintetizadas por leucocitos (p. ej., macrófagos o linfocitos T) y actúan sobre otros leucocitos, también se denominan **interleucinas**. Este término es imperfecto, porque muchas citocinas que son sintetizadas sólo por los leucocitos y que actúan sólo sobre leucocitos no se denominan interleucinas, por motivos históricos, mientras que muchas citocinas denominadas interleucinas son sintetizadas por células diferentes a leucocitos o actúan sobre ellas. Sin embargo, el término ha sido útil, porque a medida que se van caracterizando molecularmente nuevas citocinas, se les asigna un número de interleucina (IL) (p. ej., IL-1, IL-2, y así sucesivamente) para mantener una nomenclatura estándar. Las citocinas también se utilizan cada vez más en situaciones clínicas y en estudios en animales para estimular o inhibir la inflamación, la inmunidad y la hematopoyesis. En este contexto, con frecuencia se denomina a las citocinas modificadores de la respuesta biológica. En este libro se utiliza el término *citocinas*, que no implica ninguna restricción de origen celular ni de actividad biológica.

En los capítulos previos se han analizado muchas citocinas diferentes, que son importantes en la inmunidad innata y en el desarrollo, la activación, el tráfico y las funciones efectoras de los linfocitos. En este capítulo se va a presentar una revisión exhaustiva de la biología de las citocinas, incluyendo la estructura, producción y acciones biológicas de las citocinas. Antes de describir las moléculas individuales se comienza con un resumen de las propiedades generales de las citocinas.

PROPIEDADES GENERALES DE LAS CITOCINAS

Las citocinas son polipéptidos sintetizados en respuesta a microorganismos y otros antígenos que median y regulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias (figura 12-1). Aunque las citocinas son variadas desde el punto de vista estructural, comparten varias propiedades.

- ***La secreción de citocinas es un fenómeno breve y autolimitado.*** Las citocinas no se almacenan habitualmente como moléculas preformadas, y su síntesis se inicia por la transcripción génica nueva como consecuencia de la activación celular. Esta activación de la transcripción es transitoria, y los ARN mensajeros que codifican la mayoría de las citocinas son inestables, por lo que la síntesis de citocinas también es transitoria. Además, la síntesis de algunas citocinas puede ser controlada por el procesamiento del ARN y por mecanismos postraduccionales, como la liberación proteolítica de un producto activo a partir de un precursor inactivo. El procesamiento proteolítico es importante, por ejemplo, en la producción de las formas activas del factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-1 y el factor transformador del crecimiento-β (TGF-β). Una vez sintetizadas, las citocinas se secretan rápidamente, lo que da lugar a un estallido de liberación cuando es necesario.
- ***Las acciones de las citocinas son con frecuencia pleiotrópicas y redundantes*** (figura 12-2). Pleiotropismo se refiere a la capacidad de una citocina de actuar sobre diferentes tipos celulares. Esta propiedad permite que una citocina medie diversos efectos biológicos, aunque limita mucho la utilización terapéutica de las citocinas, porque la administración de una citocina para un efecto clínico deseado puede producir numerosos efectos adversos no deseados. Redundancia se refiere a la propiedad de que múltiples citocinas tienen los mismos efectos funcionales. Debido a esta redundancia, los antagonistas contra una única citocina o la mutación del gen de una única citocina pueden no tener consecuencias funcionales, porque otras citocinas pueden compensarlas.

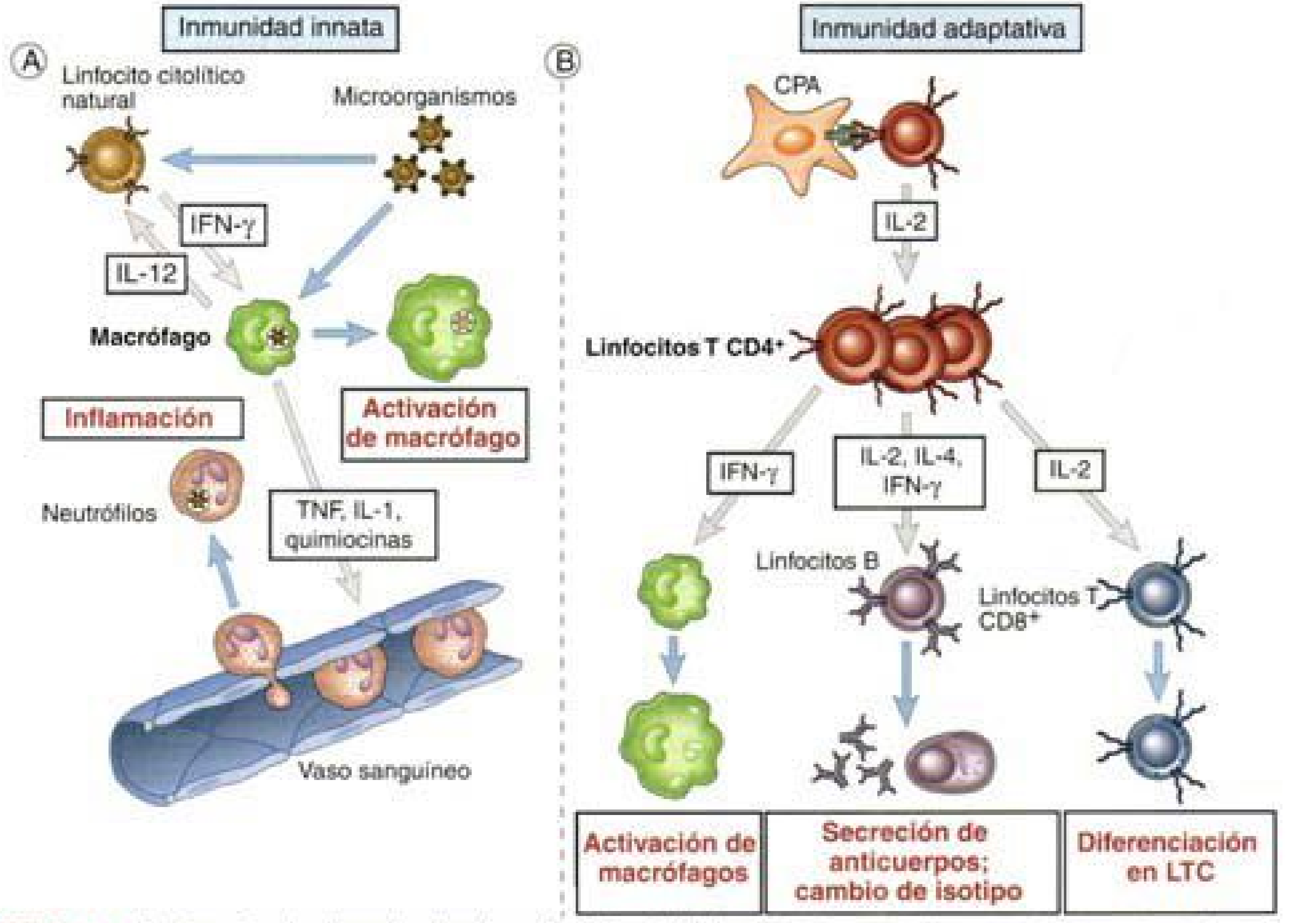

Inmunidad innata
A
Linfocito citolítico natural
Microorganismos
IFN-γ
IL-12
Macrófago
Inflamación
Activación de macrófago
Neutrófilos
TNF, IL-1, quimiocinas
Vaso sanguíneo
Inmunidad adaptativa
B
CPA
IL-2
Linfocitos T CD4+
IFN-γ
IL-2, IL-4, IFN-γ
IL-2
Linfocitos B
Linfocitos T CD8+
Activación de macrófagos
Secreción de anticuerpos; cambio de isotipo
Diferenciación en LTC

FIGURA 12-1 Funciones de citocinas seleccionadas en la defensa del huésped. En la inmunidad innata, las citocinas sintetizadas por macrófagos y linfocitos NK median las reacciones inflamatorias tempranas frente a los microorganismos y favorecen la eliminación de los microorganismos. En la inmunidad adaptativa, las citocinas estimulan la proliferación y la diferenciación de linfocitos estimulados por el antígeno y activan a células efectoras especializadas, como los macrófagos. Las propiedades de las citocinas que se muestran en esta figura se analizan más adelante en este capítulo. CPA, célula presentadora de antígenos.

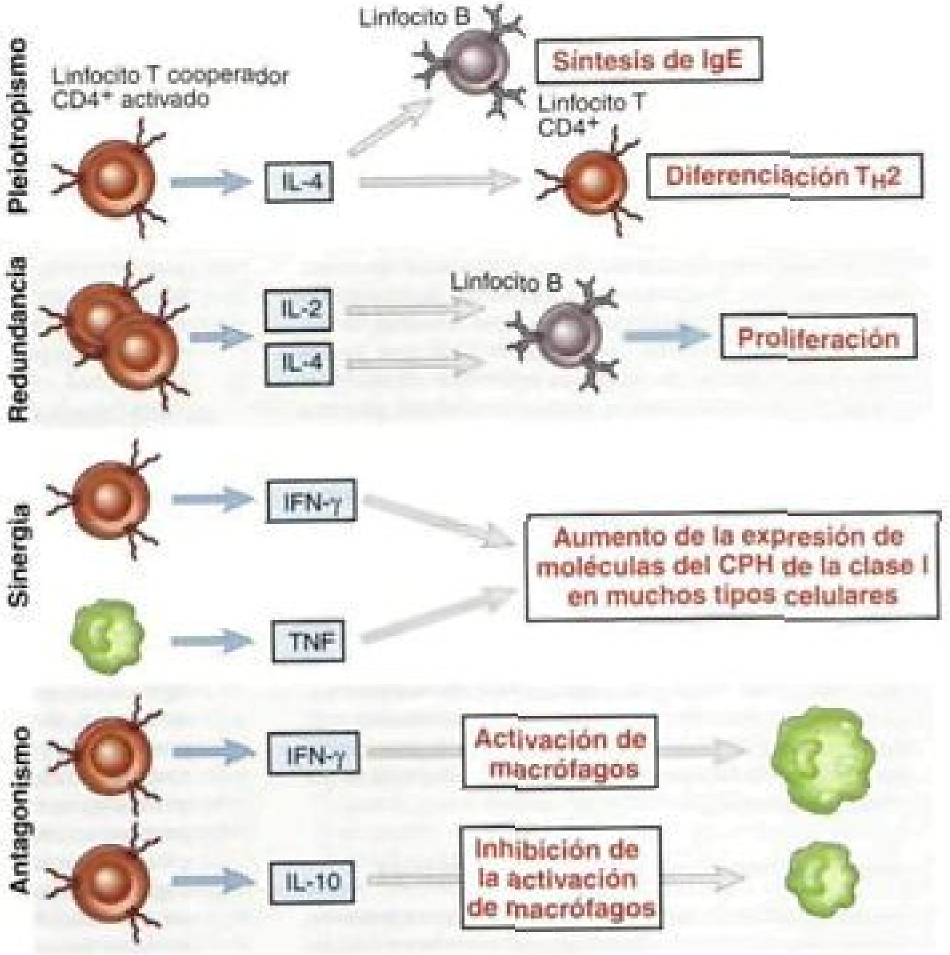


FIGURA 12-2 Propiedades de las citocinas. Se muestran ejemplos seleccionados para ilustrar las siguientes propiedades de las citocinas: pleiotropismo, una citocina tiene múltiples efectos sobre diversos tipos celulares; redundancia, múltiples citocinas tienen la misma acción o acciones superpuestas; sinergia, dos o más citocinas tienen efectos mayores que aditivos; y antagonismo, una citocina inhibe la acción de otra.

- ***Las citocinas influyen con frecuencia en la síntesis y las acciones de otras citocinas.*** La capacidad de una citocina de estimular la síntesis de otras da lugar a cadenas en las que una segunda o tercera citocina puede mediar los efectos biológicos de la primera. Dos citocinas pueden antagonizar mutuamente sus acciones, producir efectos aditivos o, en algunos casos, mayores de los previstos, o sinérgicos (véase figura 12-2).
- ***Las acciones de las citocinas pueden ser locales y sistémicas.*** La mayoría de las citocinas actúa cerca de su lugar de producción, en la misma célula que secreta la citocina (**acción autocrina**) o en una célula próxima (**acción paracrina**). Los linfocitos T secretan con frecuencia citocinas en el punto de contacto con las células presentadoras de antígeno (CPA), la denominada sinapsis inmunitaria (véase capítulo 9). Este puede ser uno de los motivos por los que las citocinas actúan con frecuencia sobre células que están en contacto con las células productoras de citocinas. Cuando se producen en cantidades grandes, las citocinas pueden entrar en la circulación y actuar a distancia de su punto de producción (**acción endocrina**). El TNF es un ejemplo de una citocina que tiene efectos locales y sistémicos importantes.
- ***Las citocinas inician sus acciones uniéndose a receptores de membrana específicos en las células diana.*** Los receptores de las citocinas se unen con frecuencia a sus ligandos con afinidades elevadas, con constantes de disociación (valores de K_d) en el intervalo de 10^{-10} a 10^{-12} M. (En comparación, recuérdese que los anticuerpos típicamente se unen *a los antígenos con una K_d de 10^{-7} a 10^{-11} M y* los receptores del antígeno de los linfocitos T se unen a los péptidos asociados al CPH con una K_d de 10^{-5} a 10^{-7} M.) Por tanto, sólo son necesarias pequeñas cantidades de una citocina para ocupar los receptores y producir efectos biológicos. La mayoría de las células expresa concentraciones bajas de receptores de citocinas (del orden de 100 a 1000 receptores por célula), aunque esto es adecuado para inducir las respuestas.
- ***Las señales externas regulan la expresión de los receptores de las citocinas y, por tanto, la reactividad de las células a las citocinas.*** Por ejemplo, la estimulación de los linfocitos T o B por los antígenos da lugar a un aumento de la expresión de receptores de citocinas. Por este motivo, durante una respuesta inmunitaria los linfocitos específicos de antígeno son las células que responden preferencialmente a las citocinas secretadas. Este es un mecanismo para mantener la especificidad de las respuestas inmunitarias, aun cuando las propias citocinas no sean específicas de antígeno. La expresión de los receptores también está regulada por las propias citocinas, incluyendo la misma citocina que se une al receptor, lo que permite la amplificación positiva y la retroalimentación negativa.
- ***Las respuestas celulares a la mayoría de las citocinas suponen cambios de la expresión génica en las células diana, lo que da lugar a la expresión de nuevas funciones y a veces a la proliferación de las células diana.*** Muchas

de las modificaciones de la expresión génica inducida por las citocinas dan lugar a la diferenciación de los linfocitos T y B y a la activación de células efectoras, como los macrófagos. Por ejemplo, las citocinas estimulan el cambio de isotipo de los anticuerpos en los linfocitos B, la diferenciación de los linfocitos T cooperadores en las subpoblaciones T_H1 y T_H2, y la activación de mecanismos microbicidas en los fagocitos. Las excepciones a la regla de que las citocinas actúan modificando los patrones de expresión génica son las quimiocinas, que producen cambios rápidos de la afinidad de las integrinas y reorganización del citoesqueleto que favorece la migración, y una citocina denominada TNF, que puede inducir la apoptosis mediante la activación de enzimas celulares, sin transcripción génica ni síntesis proteica nuevas.

- ***Las respuestas celulares a las citocinas están reguladas estrechamente, y hay mecanismos inhibidores de retroalimentación para inactivar estas respuestas.*** Estos mecanismos incluyen la inducción por las citocinas de genes que codifican inhibidores de los receptores de la citocina o de las vías de transducción de señales distales activadas por los receptores. Los inhibidores incluyen receptores «señuelo» de citocinas, moléculas que bloquean las interacciones de las cinasas de transducción de señales, fosfatasas que contrarrestan los efectos de las cinasas activadoras y moléculas que bloquean las interacciones productivas de factores de transcripción inducidos por citocinas con el ADN.

Categorías funcionales de las citocinas

Para nuestro análisis, clasificamos las citocinas en tres categorías funcionales principales de acuerdo con sus principales acciones biológicas:

1. Los ***mediadores y reguladores de la inmunidad innata*** son sintetizados principalmente por los fagocitos mononucleares en respuesta a los microorganismos infecciosos (tabla 12-1). Los patrones moleculares asociados a los patógenos, como el lipopolisacárido (LPS) bacteriano y el ARN bicatenario (ARNbc) vírico, se unen a receptores de tipo *toll* (RTT) de la superficie celular o de los endosomas de los macrófagos y estimulan la síntesis y la secreción de algunas de las importantes citocinas de la inmunidad innata (véase capítulo 2). Las mismas citocinas también pueden ser secretadas por macrófagos activados por linfocitos T estimulados por el antígeno (es decir, como parte de la inmunidad celular adaptativa). La mayoría de los miembros de este grupo de citocinas actúa sobre las células endoteliales y los leucocitos para estimular las reacciones inflamatorias tempranas frente a los microorganismos, y algunas actúan controlando estas respuestas. Los linfocitos citolíticos naturales (NK) y los linfocitos T NK también producen citocinas durante las reacciones inmunitarias innatas.
2. Los ***mediadores y reguladores de la inmunidad adaptativa*** son sintetizados principalmente por los linfocitos T en respuesta al reconocimiento específico de antígenos extraños (véase tabla 12-1). Algunas citocinas de los linfocitos T actúan principalmente regulando el crecimiento y la diferenciación de diversas poblaciones linfocíticas y de esta forma tienen funciones importantes en la fase de activación de las respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos T. Otras citocinas derivadas de los linfocitos T atraen, activan y regulan células efectoras especializadas, como fagocitos mononucleares, neutrófilos y eosinófilos, para eliminar a los antígenos en la fase efectora de las respuestas inmunitarias adaptativas.

Tabla 12-1. Características comparativas de las citocinas de la inmunidad innata y adaptativa

Características	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Ejemplos	TNF, IL-1, IL-12, IFN-γ *	IL-2, IL-4, IL-5, IFN-γ *
Principal origen celular	Macrófagos, linfocitos NK	Linfocitos T
Principales funciones fisiológicas	Mediadores de la inflamación (local y sistémica)	Regulación del crecimiento y la diferenciación de linfocitos, activación de células efectoras (macrófagos, eosinófilos, mastocitos)
Estímulos	LPS (endotoxina), peptidoglucanos bacterianos, ARN vírico, citocinas derivadas de linfocitos T (IFN-γ)	Antígenos proteínicos
Cantidades sintetizadas	Pueden ser elevadas; detectables en el suero	Generalmente bajas; suelen ser indetectables en el suero
Efectos locales o sistémicos	Ambos	Habitualmente sólo locales
Funciones en la enfermedad	Enfermedades sistémicas (p. ej., *shock* séptico)	Lesión tisular local (p. ej., inflamación granulomatosa)
Inhibidores	Corticoesteroides	Ciclosporina, FK-506

* El IFN-γ tiene funciones importantes en la inmunidad innata y en la adaptativa.
Abreviaturas: IFN, interferón; IL, interleucina; LPS, lipopolisacárido; NK, citolítico natural *(natural killer)*; TNF, factor de necrosis tumoral.

3. Los ***estimuladores de la hematopoyesis*** son sintetizados por células del estroma de la médula ósea, leucocitos y otras células, y estimulan el crecimiento y la diferenciación de los leucocitos inmaduros.

En general, las citocinas de la inmunidad innata y adaptativa son sintetizadas por diferentes poblaciones celulares y actúan sobre diferentes células diana (véase tabla 12-1). Sin embargo, estas distinciones no son absolutas, porque la misma citocina puede ser producida durante las reacciones inmunitarias innata y adaptativa, y diferentes citocinas producidas durante estas reacciones pueden tener acciones superpuestas.

Receptores de citocinas y transducción de señales

Antes de describir las funciones de las citocinas individuales, es útil resumir las características de los receptores de las citocinas y cómo transducen las señales como consecuencia de la unión de las citocinas. Todos los receptores de las citocinas están formados por una o más proteínas transmembranarias cuyas porciones extracelulares son responsables de la unión de las citocinas y cuyas porciones citoplásmicas son responsables del inicio de las vías de transducción de señales intracelulares. Estas vías de transducción de señales son típicamente activadas por el agrupamiento de los receptores inducido por el ligando, que aproxima entre sí las porciones citoplásmicas de dos o más moléculas de receptor, en un proceso análogo a la transducción de señales por los receptores del antígeno de los linfocitos T y B (véanse capítulos 9 y 10).

Los receptores de las citocinas se pueden clasificar según varios criterios. La clasificación más utilizada se basa en homologías estructurales de los dominios extracelulares de unión a las citocinas y en los mecanismos compartidos de transducción de señales intracelular. Según esta clasificación, los receptores de las citocinas se pueden dividir en varias familias (figura 12-3 y tabla 12-2).

- Los ***receptores de citocinas de tipo I***, también denominados receptores de hemopoyetina, contienen una o más copias de un dominio con dos pares conservados de cisteínas y una secuencia de membrana proximal de triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS), donde X es cualquier aminoácido. Estos receptores se unen típicamente a citocinas que se pliegan en cuatro cadenas helicoidales α, denominadas citocinas de tipo I. Las características conservadas de los receptores forman estructuras que se unen a cuatro citocinas helicoidales α, pero la especificidad por las citocinas individuales viene determinada por los aminoácidos que varían de un receptor a otro. Estos receptores están formados por cadenas de unión al ligando específicas y una o más cadenas de transducción de señales, que con frecuencia son compartidas por los receptores de diferentes citocinas (figura 12-3B). Todos los receptores de citocinas de tipo I activan vías de transducción de señales Jak-STAT, que se describen más adelante en este capítulo, y que inducen la nueva transcripción génica.
- Los ***receptores de citocinas de tipo II*** son similares a los receptores de tipo I, al poseer dos dominios extracelulares con cisteínas conservadas, pero los receptores de tipo II no contienen la secuencia WSXWS. Estos receptores están formados por una cadena polipeptídica de unión al ligando y una cadena transductora de señales. Todos los receptores de citocinas de tipo II pertenecen a las vías de transducción de señales Jak-STAT.
- Los ***receptores de la familia de la IL-1*** comparten una secuencia citosólica conservada, denominada dominio del receptor de tipo *toll*/de IL-1 (TIR), y activan vías de transducción de señales similares que inducen nueva transcripción génica.

Tabla 12-2. Mecanismos de transducción de señales de los receptores de citocinas

Vía de transducción de señales	Receptores de citocinas que utilizan esta vía	Mecanismo de transducción de señales
Vía Jak-STAT	Receptores de citocinas de tipos I y II	Fosforilación y activación, mediadas por Jak, de factores de transcripción STAT (véase cuadro 12-2)
Transducción de señales del receptor del TNF por TRAF	Familia del receptor de TNF: TNF-RII, CD40	Unión de las proteínas adaptadoras de la familia TRAF, activación de factores de transcripción (véase cuadro 12-1)
Transducción de señales del receptor del TNF por dominios de muerte celular	Familia del receptor del TNF: TNF-RI, Fas	Unión de las proteínas adaptadoras de la familia del dominio de muerte celular, activación de caspasas (véase cuadro 12-1)
Vía del dominio TIR/IRAK	Receptores de IL-1 e IL-18	Unión de las cinasas de la familia IRAK a los dominios TIR, activación de factores de transcripción
Cinasas asociadas a receptores	Receptor del TGF-β, receptor del M-CSF, receptor del factor de células progenitoras	Actividad cinásica intrínseca en el receptor, activación de factores de transcripción
Transducción de señales a través de la proteína G	Receptores de quimiocinas	Intercambio de GTP y disociación de Gα · GTP desde Gβγ; Gα · GTP activa diversas enzimas celulares

Abreviaturas: GTP, trifosfato de guanosina; IRAK, cinasa asociada al receptor de la IL-1; Jak, cinasa Jano; M-CSF, factor estimulador de las colonias de monocitos; STAT, transductor de señales y activador de la transcripción; TIR, receptor de la IL-1 de tipo *toll*; TNF, factor de necrosis tumoral; TNF-RI, receptor del TNF de tipo I; TNF-RII, receptor del TNF de tipo II; TRAF, factor asociado al receptor del TNF.

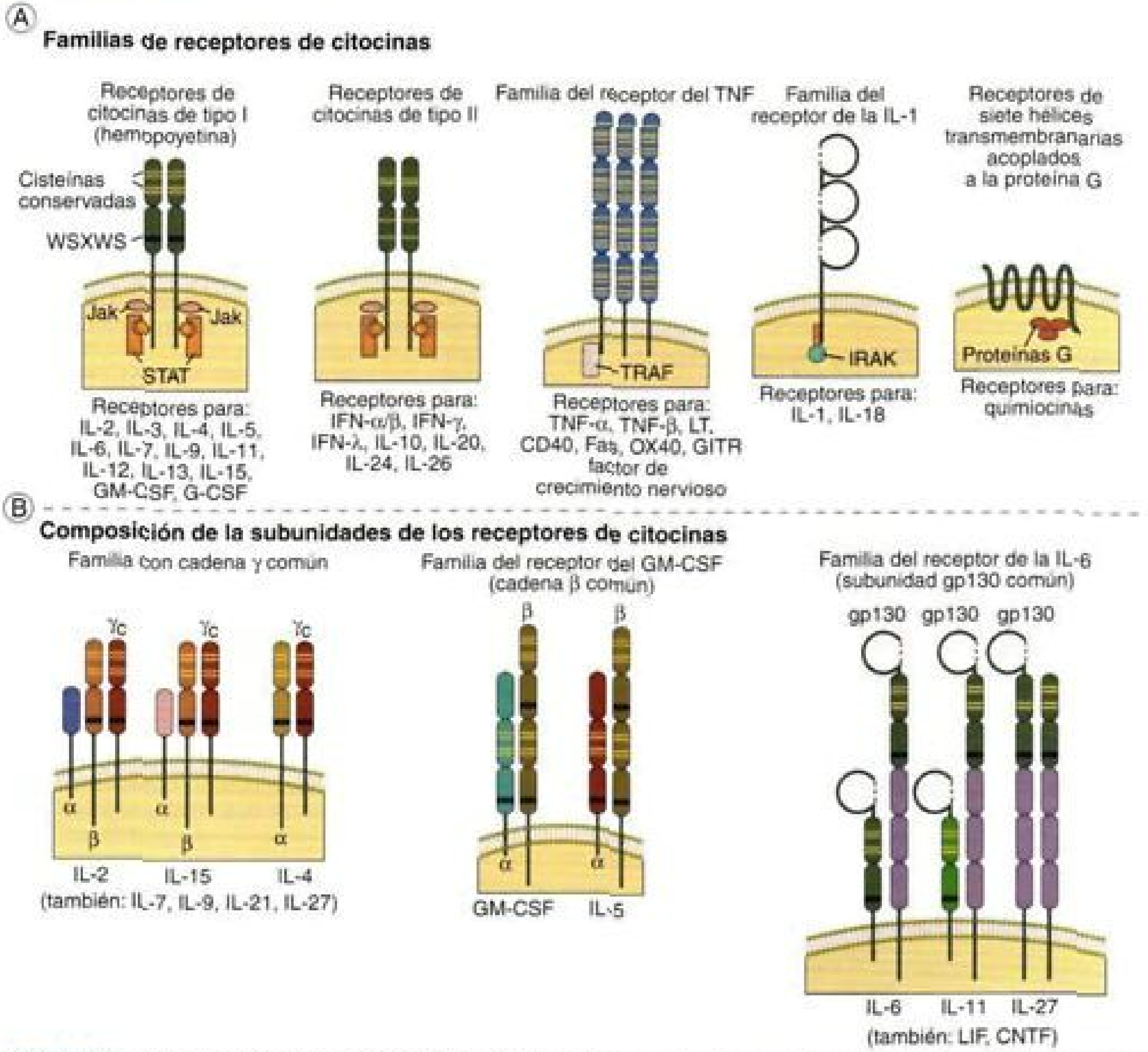

A
Familias de receptores de citocinas
Receptores de citocinas de tipo I (hemopoyetina)
Cisteínas conservadas
WSXWS
Jak
Jak
STAT
Receptores para: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, GM-CSF, G-CSF
Receptores de citocinas de tipo II
Receptores para: IFN-α/β, IFN-γ, IFN-λ, IL-10, IL-20, IL-24, IL-26
Familia del receptor del TNF
TRAF
Receptores para: TNF-α, TNF-β, LT, CD40, Fas, OX40, GITR factor de crecimiento nervioso
Familia del receptor de la IL-1
IRAK
Receptores para: IL-1, IL-18
Receptores de siete hélices transmembranarias acoplados a la proteína G
Proteínas G
Receptores para: quimiocinas
B
Composición de la subunidades de los receptores de citocinas
Familia con cadena γ común
γc
γc
γc
α
β
α
β
α
IL-2
IL-15
IL-4
(también: IL-7, IL-9, IL-21, IL-27)
Familia del receptor del GM-CSF (cadena β común)
β
β
α
α
GM-CSF
IL-5
Familia del receptor de la IL-6 (subunidad gp130 común)
gp130
gp130
gp130
IL-6
IL-11
IL-27
(también: LIF, CNTF)

FIGURA 12-3 **Estructura de los receptores de citocinas. A.** Los receptores para las diferentes citocinas se clasifican en familias según las estructuras conservadas de los dominios extracelulares y los mecanismos de transducción de señales. Las citocinas u otros ligandos que se unen a cada familia de receptores se enumeran debajo de los esquemas. WSXWS, triptófano-serina-X-triptófano-serina. **B.** Los grupos de receptores de citocinas comparten cadenas de subunidades idénticas o con elevada homología. Se muestran ejemplos seleccionados de receptores de citocinas de cada grupo.

- Los *receptores del TNF* forman parte de una extensa familia de proteínas (algunas de las cuales no son receptores de citocinas) con dominios extracelulares triméricos ricos en cisteína conservados y mecanismos de transducción de señales intracelulares compartidos que inducen la apoptosis o estimulan la expresión génica.
- Los ***receptores con siete hélices-α transmembranarias*** también se denominan receptores serpentina, porque sus dominios transmembranarios parecen «serpentear» hacia un lado y otro de la membrana, y **receptores acoplados a la proteína G**, porque sus vías de transducción de señales activan proteínas de unión a trifosfato de guanosina (GTP) (proteínas G). El genoma de los mamíferos codifica muchos receptores de este tipo que participan en muchos tipos de respuestas celulares. En el sistema inmunitario, los miembros de esta clase de receptores median las respuestas rápidas y transitorias a las quimiocinas y a diversos mediadores inflamatorios diferentes.

Los miembros de una familia definida por sus dominios extracelulares participan habitualmente en vías de transducción de señales similares, aunque hay excepciones. Se describirán las principales características de las diferentes vías de transmisión de señales que utilizan los receptores de citocinas cuando se consideren las citocinas individuales.

Con esta introducción a las propiedades comunes de las citocinas se van a analizar las citocinas individuales. Se concluirá cada sección con una revisión de las funciones de las citocinas en la correspondiente respuesta del huésped.

CITOCINAS QUE MEDIAN Y REGULAN LA INMUNIDAD INNATA

Un componente importante de la respuesta inmunitaria innata temprana frente a virus y bacterias es la secreción de citocinas, que median muchas de las funciones efectoras de la inmunidad innata (véase capítulo 2). En esta sección se describen, en primer lugar, las citocinas individuales de la inmunidad innata (tabla 12-3) y, después, se resume cómo actúan estas citocinas en la respuesta del huésped y en la inflamación. Una citocina, el IFN-γ, tiene funciones importantes tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa; se analiza más adelante en este capítulo.

Factor de necrosis tumoral

El TNF es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda frente a bacterias gramnegativas y otros microorganismos infecciosos, y es responsable de muchas de las complicaciones sistémicas de las infecciones graves. El nombre de esta citocina deriva de su identificación original como factor sérico que producía la necrosis de los tumores. El TNF también se denomina TNF-α, para distinguirlo de la citocina relacionada íntimamente TNF-β, también denominado linfotoxina (LT).

Síntesis, estructura y receptores

El principal origen celular del TNF son los fagocitos mononucleares activados, aunque los linfocitos T estimulados por el antígeno, los linfocitos NK y los mastocitos también pueden secretar esta proteína. El estímulo más potente para activar la síntesis de TNF por los macrófagos es la ocupación del RLT por el LPS y por otros productos microbianos, y se pueden producir grandes cantidades de esta citocina durante las infecciones por bacterias gramnegativas, que liberan LPS. El IFN-γ, producido por los linfocitos T y los linfocitos NK, aumenta la síntesis de TNF por los macrófagos estimulados por el LPS.

En los fagocitos mononucleares, el TNF se sintetiza en forma de proteína de membrana no glucosilada de tipo II con un extremo amino terminal intracelular y un gran extremo carboxiterminal extracelular. El TNF de membrana se expresa en forma de homotrímero y es capaz de unirse al receptor del TNF de tipo II (TNF-RII), que se describe más adelante. La forma membranaria del TNF se escinde por una metaloproteinasa asociada a la membrana, liberando un polipéptido de 17 kD. Tres de estas cadenas polipeptídicas se polimerizan para formar la proteína del TNF circulante de 51 kD. El TNF secretado adopta una forma piramidal triangular, y cada lado de la pirámide está formado por una subunidad (figura 12-4). Los sitios de unión al receptor están en la base de la pirámide, lo que permite la unión simultánea de la citocina a tres moléculas receptoras.

Hay dos receptores de TNF distintos de tamaños moleculares de 55 kD (receptor del TNF de tipo I [TNF-RI]) y de 75 kD (TNF-RII). Las afinidades del TNF por sus receptores son anormalmente bajas para una citocina, con K_d de sólo aproximadamente 1×10^{-9} M para la unión al TNF-RI y de aproximadamente 5×10^{-10} M para la unión al TNF-RII. Ambos receptores del TNF están presentes en la mayoría de los tipos celulares. Los receptores del TNF son miembros de una extensa familia de proteínas, muchas de las cuales participan en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Estos receptores están en forma de trímeros en la membrana plasmática, incluso antes de la unión del TNF (cuadro 12-1). La unión de citocinas a algunos miembros de la familia del receptor del TNF, como TNF-RI, TNF-RII y CD40, da lugar al reclutamiento de proteínas, llamadas factores asociados al receptor del TNF (TRAF), hasta los dominios citoplásmicos de los receptores. Los TRAF activan factores de transcripción, sobre todo el factor nuclear κB (NF-κB) y la proteína de activación-1 (AP-1). La unión de citocinas a otros miembros de la familia, como TNF-RI, produce el reclutamiento de una proteína adaptadora que activa las caspasas y desencadena la apoptosis. Por tanto, diferentes miembros de la familia del receptor del TNF pueden inducir la expresión génica y la muerte celular, y algunos pueden hacer ambas cosas. Los ratones con inactivación del gen del TNF-RI muestran una alteración mayor de las defensas del huésped que los ratones con inactivación del TNF-RII, lo que indica que el TNF-RI es más importante para la función de las citocinas.

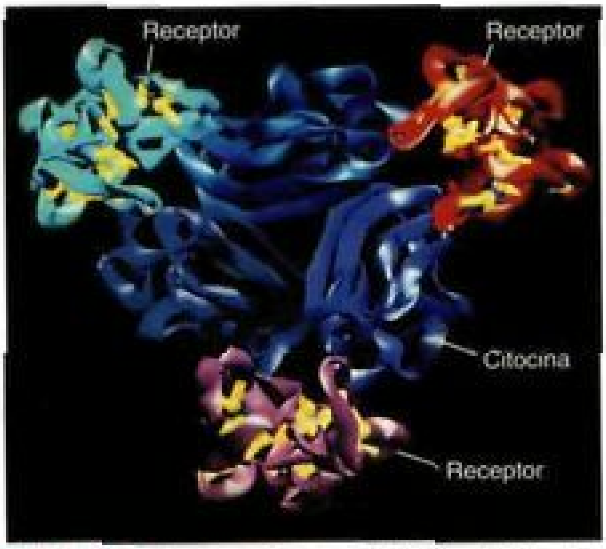


FIGURA 12-4 Estructura del receptor del TNF con la LT unida. La estructura de cintas muestra la imagen superior de un complejo de tres receptores de TNF (TNF-RI) y una molécula de la citocina unida, mostrada por la cristalografía de rayos X. La LT es un homotrímero en el que las tres subunidades están coloreadas de azul oscuro. El homotrímero de LT forma una pirámide de tres lados invertida con la base en la parte superior y el vértice en la inferior. Tres moléculas de TNF-RI, en color magenta, azul claro y rojo, se unen a un homotrímero de LT, de modo que cada molécula del receptor interactúa con dos monómeros de LT diferentes del complejo del homotrímero. Los puentes disulfuro del receptor están en color amarillo. El TNF es homólogo a la LT y probablemente se une a sus receptores de la misma forma. (Tomado de Banner DW, A D'Arcy, W Jones, R Gentz, HJ Schoenfeld, C Broger, H Loetscher, and W Lesslauer. Crystal structure of the soluble human 55kd TNF receptor-human TNFbeta complex: implications for TNF receptor activation. Cell 73:431–445, 1993. Copyright 1993, con autorización de Elsevier Science.)

Acciones biológicas

La principal función fisiológica del TNF es estimular la atracción de neutrófilos y monocitos hasta los focos de infección y activar a estas células para que erradiquen los microorganismos (figura 12-5). El TNF media estos efectos

Tabla 12-3. Citocinas de la inmunidad innata

Citocina	Tamaño (kD)	Principal origen celular	Principales dianas celulares y efectos biológicos
Factor de necrosis tumoral (TNF)	17 kD; homotrímero de 51 kD	Macrófagos, linfocitos T	Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación) Neutrófilos: activación *Hipotálamo: fiebre* Hígado: síntesis de proteínas de la fase aguda Músculo, grasa: catabolismo (caquexia) Muchos tipos celulares: apoptosis
Interleucina-1 (IL-1)	Forma madura de 17 kD; precursores de 33 kD	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación) Hipotálamo: fiebre Hígado: síntesis de proteínas de la fase aguda
Quimiocinas (véase tabla 12-4)	8-12 kD	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, fibroblastos, plaquetas	Leucocitos: quimiotaxis, activación; migración hacia los tejidos
Interleucina-12 (IL-12)	Heterodímero de 35 kD + subunidades de 40 kD	Macrófagos, células dendríticas	Linfocitos T: diferenciación de $\mathrm{T_H}1$ Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN-γ, aumento de la actividad citotóxica
IFN de tipo I (IFN-α, IFN-β)	IFN-α: 15-21 kD IFN-β: 20-25 kD	IFN-α: macrófagos IFN-β: fibroblastos	Todas las células: estado antivírico, aumento de la expresión del CPH de la clase I Linfocitos NK: activación
Interleucina 10 (IL-10)	Homodímero de 34-40 kD; subunidades 18 kD	Macrófagos, linfocitos T (sobre todo linfocitos T reguladores)	Macrófagos, células dendríticas: inhibición de la síntesis de IL-12 y de la expresión de coestimuladores y de moléculas del CPH de la clase II
Interleucina-6 (IL-6)	19-26 kD	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T	Hígado: síntesis de proteínas de la fase aguda Linfocitos B: proliferación de los linfocitos productores de anticuerpos
Interleucina-15 (IL-15)	13 kD	Macrófagos, otras células	Linfocitos NK: proliferación Linfocitos T: proliferación (linfocitos CD8$^+$ de memoria)
Interleucina-18 (IL-18)	17 kD	Macrófagos	Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN-γ
Interleucina-23 (IL-23)	Heterodímero de una única subunidad de 19 kD y una subunidad de 40 kD de IL-12	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos T: mantenimiento de los linfocitos T productores de IL-17
Interleucina-27 (IL-27)	Heterodímero de subunidades de 28 kD y 13 kD	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos T: inhibición de los linfocitos TH1; ¿función en la diferenciación de los linfocitos TH1? Linfocitos NK: síntesis de IFN-γ

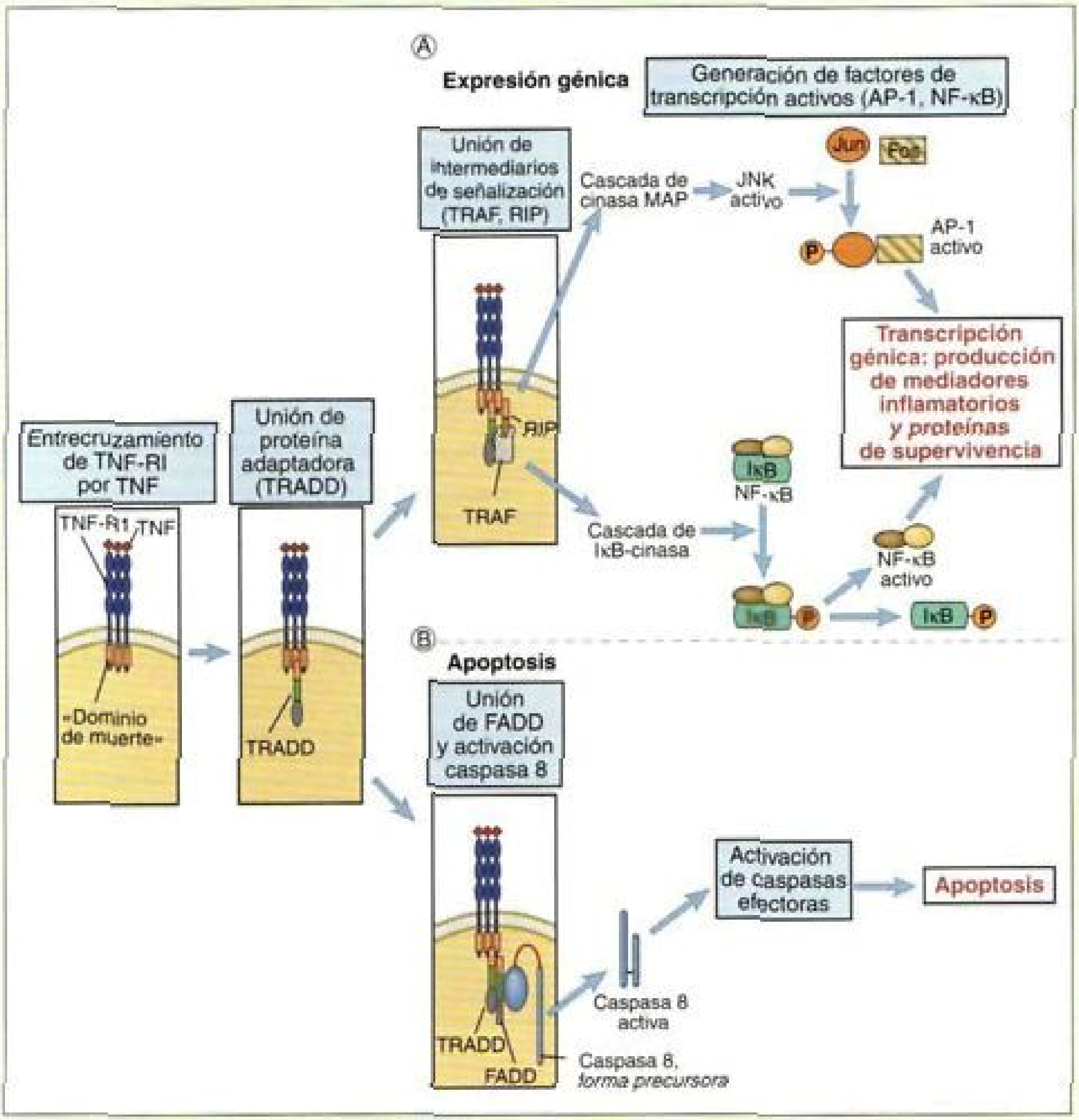
Abreviaturas: CPH, complejo principal de histocompatibilidad; IFN, interferón; kD, kilodalton; NK, citolítico natural *(natural killer).*

mediante varias acciones sobre las células endoteliales vasculares y los leucocitos.

- El TNF induce a las células endoteliales vasculares a que expresen moléculas de adhesión que hacen que la superficie endotelial sea adhesiva para los leucocitos, inicialmente para los neutrófilos y posteriormente para los monocitos *y linfocitos. Las más importantes de estas moléculas de* adhesión son la selectinas y los ligandos de las integrinas leucocíticas (véase capítulo 2, cuadros 2-2 y 2-3). La secuencia de los fenómenos del reclutamiento de los leucocitos hasta los focos de infección se describió en el capítulo 2.
- El TNF estimula a las células endoteliales de los macrófagos para que secreten quimiocinas (se analiza más adelante) que aumentan la afinidad de las integrinas de los leucocitos por sus ligandos e inducen la quimiotaxis y el reclutamiento de los leucocitos. El TNF también actúa sobre los fagocitos mononucleares para estimular la secreción de IL-1, que actúa de forma muy similar al propio *TNF (véase más adelante). Este es un ejemplo de una ca*dena de citocinas que tienen actividades biológicas similares o complementarias.
- El TNF estimula las actividades microbicidas de los neutrófilos en los macrófagos.

Cuadro 12-1 ■ EN PROFUNDIDAD: TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES POR LA FAMILIA DEL TNF-R

La familia de proteínas del TNF incluye citocinas secretadas y proteínas de membrana que contienen homologías de secuencia y se pliegan en complejos piramidales triangulares homotriméricos, que se unen a receptores de la superficie celular con una estructura similar. Los miembros de esta familia incluyen TNF, LT (TNF-β), ligando de CD40, ligando de Fas, ligando de GITR, OX40, ligando de RANK, ligando inductor de la apoptosis relacionado con el TNF (TRAIL) y otras proteínas distintas. Los receptores de la superficie celular para la familia de proteínas del TNF son proteínas de membrana de tipo I que también se pueden agrupar en una familia, denominada familia del TNF-R, según la homología de secuencias de sus dominios extracelu-


Ⓐ
Expresión génica
Generación de factores de transcripción activos (AP-1, NF-κB)
Unión de intermediarios de señalización (TRAF, RIP)
Cascada de cinasa MAP
JNK activo
Jun
Fos
P
AP-1 activo
Transcripción génica: producción de mediadores inflamatorios y proteínas de supervivencia
Entrecruzamiento de TNF-RI por TNF
Unión de proteína adaptadora (TRADD)
RIP
TRAF
IκB
NF-κB
Cascada de IκB-cinasa
NF-κB activo
IκB
P
TNF-R1
TNF
«Dominio de muerte»
TRADD
Ⓑ
Apoptosis
Unión de FADD y activación caspasa 8
Activación de caspasas efectoras
Apoptosis
Caspasa 8 activa
TRADD
FADD
Caspasa 8, forma precursora

Transducción de señales por los receptores del TNF. TNF-RI puede estimular la expresión génica **(A)** o inducir la apoptosis **(B)**. Estos diferentes efectos se inician por la unión de la proteína adaptadora TRADD, seguida por TRAF y RIP, que da lugar a una nueva expresión génica, o por la unión de la proteína adaptadora FADD, que produce apoptosis. Las colas citoplásmicas de otros miembros de la familia del TNF-R se pueden unir directamente a FADD (p. ej., Fas), produciendo apoptosis, o se pueden unir directamente a los TRAF (p. ej., TNF-RII o CD40), dando lugar a la expresión génica. Los genes inducidos por los miembros de la familia del TNF-R codifican principalmente mediadores de la inflamación y proteínas antiapoptósicas.

(Continúa)

Cuadro 12-1 ■ EN PROFUNDIDAD: TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES POR LA FAMILIA DEL TNF-R *(cont.)*

lares de unión al ligando ricos en cisteína. Los miembros de la familia del TNF-R incluyen TNF-RI, TNF-RII, receptor de la linfotoxina-β (LT-βR), Fas, CD40, ligando de OX40, RANK y otros. La unión de los miembros de la familia del TNF a sus correspondientes receptores inicia una amplia variedad de respuestas. Muchas de estas respuestas son proinflamatorias y dependen de la activación de los factores de transcripción NF-κB y AP-1, que dan lugar a una nueva transcripción génica. Por el contrario, algunos miembros de la familia del TNF-R (TNF-RI y Fas) proporcionan señales que producen la muerte celular apoptósica. Las respuestas específicas a las citocinas dependen del receptor y del tipo celular particulares. Actualmente se conocen muchos de los detalles moleculares de las vías de transducción de señales en las que participan las moléculas de la familia del TNF-R. Aunque los miembros de esta familia de receptores comparten características estructurales en sus regiones extracelulares de unión al ligando, tienen estructuras del dominio citoplásmico muy divergentes. Sin embargo, hay características compartidas en las vías de transducción de señales asociadas a estos receptores. Se analiza a la transducción de señales por la familia del TNF-R, poniendo énfasis en cómo un miembro prototípico de la familia, el TNF-RI, puede inducir respuestas antiapoptósicas e inflamatorias en algunas circunstancias y apoptosis en otras (véase figura).

Como ocurre con muchos receptores de membrana del sistema inmunitario, las colas citoplásmicas de los miembros de la familia del TNF-R no contienen actividades enzimáticas intrínsecas, aunque sí contienen estructuras que se unen a moléculas de transducción de señales citoplásmicas y favorecen el ensamblaje de complejos de transducción de señales. Una de estas estructuras se denomina **estructura de muerte celular,** y se une, mediante interacciones homotípicas, a los dominios de muerte celular de diversas moléculas transmisoras de señales/adaptadoras citoplásmicas. Las colas citoplásmicas de TNF-RI y de Fas contienen dominios de muerte celular, y la mutación o la eliminación de esta región impide que las moléculas de TNF-RI o de Fas suministren señales inductoras de la apoptosis. Sin embargo, las interacciones del dominio de muerte celular también son esenciales para las vías de transducción de señales antiapoptósicas y proinflamatorias. Las moléculas de transducción de señales citoplásmicas que contienen dominios de muerte celular y que participan en la transmisión de señales por el TNF-R incluyen TRADD (dominio de muerte celular asociado al receptor del TNF), FADD (dominio de muerte celular asociado a Fas) y RIP (proteína de interacción con el receptor).

El segundo tipo de motivo que tiene una función fundamental en la transducción de señales a través de varios miembros de la familia del TNF-R se une a una de una familia de moléculas denominadas **factores asociados al receptor de TNF** (TRAF). TNF-RII, LT-βR y CD40 se unen a proteínas de la familia TRAF. Hasta la fecha se han identificado siete TRAF, que van desde TRAF-1 hasta TRAF-7. Todos los TRAF comparten una región C-terminal de homología denominada dominio TRAF, que media la unión a los dominios citoplásmicos de los miembros de la familia del TNF-R, y los TRAF 2 a 6 tienen estructuras RING y estructuras de dedos de cinc que participan en la transducción de señales.

Se sabe que se producen múltiples interacciones diferentes entre las proteínas del dominio de muerte celular y los TRAF en las vías de transducción de señales asociadas a los diferentes miembros de la familia del TNF-R. En el caso del TNF-RI, el TNF puede producir apoptosis o respuestas inflamatorias (véase figura). La proteína del dominio de muerte celular TRADD se une directamente al dominio de muerte celular del TNF-RI y actúa como molécula adaptadora fundamental que da lugar a una de dos cadenas de transmisión de señales diferentes. En una de estas vías, la proteína del dominio de muerte celular FADD se une a TRADD, y la proteasa de cisteína dirigida al aspartilo caspasa-8 se une a FADD. La unión de la caspasa-8 inicia la activación de una cadena de caspasas que finalmente produce apoptosis. En respuesta a la unión del ligando de Fas, Fas media la apoptosis por una vía similar, pero en este caso FADD se une directamente a la cola citoplásmica de Fas (véase capítulo 11, cuadro 11-2). La vía proinflamatoria y antiapoptósica alternativa supone la unión de TRAF-2 y RIP-1 a TRADD y da lugar a la transcripción génica dependiente de NF-κB y de AP-1. Tanto TRAF-2 como RIP-1 participan en la activación de las IκB cinasas, que median los pasos iniciales de la activación del NF-κB. TRAF-2 también activa la cadena de la proteína cinasa activada por mitógenos (cinasa MAP) que da lugar a la activación de JNK, la fosforilación de c-Jun y la formación del factor de transcripción AP-1. La combinación de la activación de NF-κB y de AP-1 favorece la transcripción de diversos genes que participan en la inflamación, que incluyen moléculas de adhesión endotelial, citocinas y quimiocinas. Además, el NF-κB también potencia la expresión de una familia de inhibidores celulares de la apoptosis (cIAP) que bloquean la función de las caspasas. Por tanto, cuando se activa la vía proinflamatoria hay inhibición activa de la vía apoptósica. Todavía no está claro qué determina que la unión del TNF al TNF-RI active la vía de transducción de señales inflamatoria o la apoptósica.

Otros miembros de la familia del TNF-R utilizan vías de transducción de señales dependientes de TRAF que dan lugar a la activación del NF-κB y de AP-1 de forma similar a la vía del TNF-RI, pero al contrario que con TNF-RI, estos otros receptores unen directamente los TRAF a sus colas citoplásmicas. TRAF-1 y TRAF-2 interactúan con TNF-RII, TRAF-2 y TRAF-3 interactúan con CD40, y TRAF-4 interactúa con LT-βR. CD40 proporciona señales activadoras a los linfocitos B y a los macrófagos mediante su unión a TRAF (véanse capítulos 10 y 13). Es interesante señalar que uno de los productos del gen de transformación del virus de Epstein-Barr codifica una proteína autoagregante que contiene un dominio TRAF que se une a moléculas de TRAF y, por tanto, la infección por el virus simula a la señales inducidas por el TNF o por CD40.

Las acciones del TNF sobre el endotelio y los leucocitos son críticas para las respuestas inflamatorias locales frente a los microorganismos. Si hay cantidades inadecuadas de TNF (p. ej., en animales tratados con anticuerpos anti-TNF neutralizantes o en ratones con inactivación del gen del TNF), una consecuencia puede ser la imposibilidad de contener las infecciones. El TNF también contribuye a las reacciones inflamatorias locales que son perjudiciales para el huésped (p. ej., las enfermedades autoinmunitarias) (véase capítulo 18). Los anticuerpos neutralizantes frente al TNF y los receptores del TNF solubles se utilizan en clínica para reducir la inflamación en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal. El TNF también induce la apoptosis de algunos tipos celulares *in vitro*; se desconoce la función fisiológica de esta actividad.

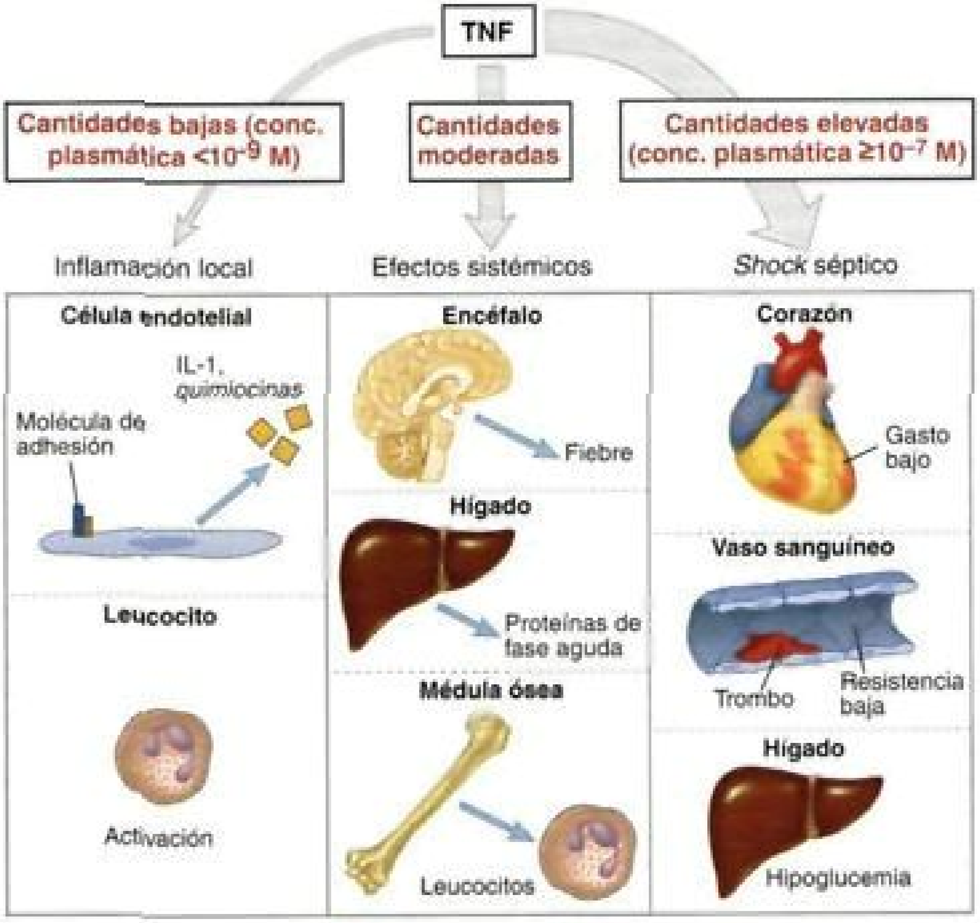

TNF
Cantidades bajas (conc. plasmática <10^{-9} M)
Cantidades moderadas
Cantidades elevadas (conc. plasmática ≥10^{-7} M)
Inflamación local
Efectos sistémicos
Shock séptico
Célula endotelial
IL-1, *quimiocinas*
Molécula de adhesión
Leucocito
Activación
Encéfalo
Fiebre
Hígado
Proteínas de fase aguda
Médula ósea
Leucocitos
Corazón
Gasto bajo
Vaso sanguíneo
Trombo
Resistencia baja
Hígado
Hipoglucemia

FIGURA 12-5 Acciones biológicas del TNF. En concentraciones bajas, el TNF actúa sobre los leucocitos del endotelio para inducir la inflamación aguda. En concentraciones moderadas el TNF media los efectos sistémicos de la inflamación. En concentraciones elevadas, el TNF produce las alteraciones anatomopatológicas de *shock* séptico.

En las infecciones graves, el TNF se sintetiza en grandes cantidades y produce alteraciones clínicas y anatomopatológicas sistémicas. Si el estímulo para la producción del TNF es suficientemente intenso, la cantidad de la citocina producida es tan grande que entra en el torrente sanguíneo y actúa en localizaciones distantes como hormona endocrina (véase figura 12-5). Las principales acciones sistémicas del TNF son las siguientes:

- El TNF actúa sobre el hipotálamo induciendo fiebre y, por tanto, se denomina pirógeno endógeno (es decir, derivado del huésped) (para distinguirlos del LPS, que actúa como pirógeno exógeno derivado de los microorganismos). La producción de fiebre en respuesta al TNF (y a la IL-1) está mediada por el aumento de la síntesis de prostaglandinas por células hipotalámicas estimuladas por citocinas. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre, bloqueando esta acción del TNF y de la IL-1.
- El TNF actúa sobre los hepatocitos para aumentar la síntesis de algunas proteínas séricas, como la proteína A del amiloide sérico y el fibrinógeno. El aumento de las proteínas plasmáticas derivadas de los hepatocitos inducido por el IFN y por la IL-1 y la IL-6, otras dos citocinas de la inmunidad innata, constituye la respuesta de la fase aguda frente a estímulos inflamatorios (véase capítulo 15, cuadro 15-1).
- La síntesis prolongada de TNF produce emaciación del músculo y de las células grasas, denominada caquexia. Esta emaciación se debe a la supresión del apetito inducida por el TNF y a la reducción de la síntesis de lipoproteína-lipasa, una enzima necesaria para liberar ácidos grasos desde las lipoproteínas circulantes para que puedan ser utilizadas por los tejidos.
- Cuando se sintetizan grandes cantidades de TNF, con concentraciones séricas que llegan hasta 10^{-7} M o más, se inhibe la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, lo que produce una acentuada disminución de la tensión arterial, o *shock*.
- El TNF produce trombosis intravascular, principalmente como consecuencia de la pérdida de las propiedades anticoagulantes normales del endotelio. El TNF estimula la expresión por las células endoteliales del factor tisular, un potente activador de la coagulación, e inhibe la expresión de la trombomodulina, un inhibidor de la coagulación. Las alteraciones endoteliales empeoran por la activación de los neutrófilos, lo que produce la oclusión vascular por estas células. La capacidad de esta citocina de producir la necrosis de los tumores, que es la base de su nombre, se debe principalmente a la trombosis de los vasos sanguíneos del tumor.
- Las concentraciones circulantes elevadas de TNF producen alteraciones metabólicas graves, como una disminución de la concentración sanguínea de glucosa hasta valores incompatibles con la vida. Esto se debe a una utilización excesiva de la glucosa por el músculo y a la imposibilidad del hígado de aportar más glucosa.

Una complicación de la septicemia bacteriana grave por cambios negativos es un síndrome denominado **shock séptico** (o *shock* por endotoxina), que se caracteriza por colapso vascular, coagulación intravascular diseminada y alteraciones metabólicas. Este síndrome se debe a la síntesis, inducida por el LPS, de TNF y de otras citocinas, como IL-12, IFN-γ e IL-1. La concentración sérica de TNF puede permitir predecir la evolución de las infecciones graves por gramnegativos. Este es uno de los pocos ejemplos de un trastorno en el que la medición de la concentración de una citocina circulante es informativa. En *shock* séptico se puede reproducir en animales de experimentación mediante la administración de LPS o TNF (véase capítulo 15, cuadro 15-1). Los antagonistas del TNF pueden evitar la mortalidad en modelos experimentales, aunque estudios clínicos con anticuerpos anti-TNF o con receptores solubles del TNF no han mostrado ninguna mejoría en pacientes con septicemia. Se desconoce la causa de este fracaso terapéutico, aunque se puede deber a que otras citocinas provocan las mismas respuestas que el TNF, un ejemplo de redundancia.

Hay muchas citocinas y proteínas de membrana que pertenecen a las familias del TNF-receptor de TNF, y tienen funciones importantes en las reacciones inmunitarias innata y adaptativa. Dos proteínas de membrana de la familia del TNF que se expresan sobre los linfocitos T activados son el ligando de CD40 y el ligando de Fas. El ligando de CD40 media la activación de los macrófagos y de los linfocitos B (véanse capítulos 10 y 13), y el ligando de Fas participa en la muerte de algunos tipos celulares (véase capítulo 11). BAFF y APRIL son miembros de la familia del TNF que tienen funciones críticas en la supervivencia en la diferenciación de los linfocitos B (véase capítulo 10). El ligando relacionado con el TNF inducido por glucocorticoides (GITR) y el ligando de OX40 son moléculas de la familia del TNF que pueden participar en la regulación de las respuestas de los linfocitos T. Otro miembro de la familia del TNF-R es una proteína denominada activador receptor del NF-κB (RANK). El receptor se expresa en los osteoclastos y en algunos macrófagos y células dendríticas. La citocina que es el ligando de este receptor, denominada ligando de RANK, se sintetiza por los linfocitos T activados. La síntesis de esta citocina activa a los osteoclastos y de esta forma tiene una función importante en la reabsorción ósea en muchas enfermedades, sobre todo la artritis reumatoide.

Interleucina-1

La principal función de la IL-1, similar a la del TNF, es actuar como mediador de la respuesta inmunitaria del huésped frente a infecciones y otros estímulos. La IL-1 actúa junto con el TNF en la inmunidad innata y en la inflamación.

Síntesis, estructura y receptores

El principal origen celular de la IL-1, al igual el del TNF, son los fagocitos mononucleares activados. La síntesis de IL-1 por los fagocitos mononucleares es inducida por productos bacterianos, como el LPS, y por otras citocinas, como el TNF. Al contrario que el TNF, la IL-1 también se sintetiza por otros muchos tipos celulares distintos a los macrófagos, como neutrófilos, células epiteliales (p. ej., queratinocitos) y células endoteliales.

Hay dos formas de IL-1, denominadas IL-1α e IL-1β, que tienen una homología menor del 30% entre sí, pero se unen a los mismos receptores de superficie celular y tienen las mismas actividades biológicas. Ambos polipéptidos de la IL-1 se sintetiza en forma de precursores de 33 kD y se secretan como proteínas maduras de 17 kD. La forma activa de la IL-1β es el producto escindido, pero la IL-1α es activa tanto en forma de precursor de 33 kD como de producto escindido de menor tamaño. La IL-1β es escindida mediante proteólisis por la proteasa de cisteína caspasa-1 (también denominada encima de conversión de la IL-1β) para generar la proteína secretada biológicamente activa. La caspasa-1 fue el primer miembro descrito en los mamíferos de la familia de las caspasas, muchos otros miembros de la cual participan en la muerte apoptósica de diversas células (véase capítulo 11, cuadro 11-2). La IL-1 es secretada por una vía no clásica, porque, al contrario que la mayoría de las proteínas secretadas, ni la IL-1α ni la IL-1β tienen secuencias señal hidrófobas para dirigir el polipéptido naciente hacia el retículo endoplásmico.

La IL-1 media sus efectos biológicos a través de un receptor de membrana denominado receptor de la IL-1 de tipo I, que participa en vías de transducción de señales que activan los factores de transcripción NF-κB y AP-1. El receptor de la IL-1 de tipo I es un miembro de una familia de proteínas integrales de membrana que contienen un dominio de Ig extracelular de unión al ligando y un dominio de transducción de señales TIR en la región citoplásmica. El dominio TIR se ha descrito en referencia a los RLT en el capítulo 2. Otro miembro de esta familia es el receptor de la IL-18 (la IL-18 se analiza más adelante en este capítulo). Los fenómenos de transducción de señales que se producen cuando la IL-1 se une al receptor de la IL-1 de tipo I son similares a los que se asocian a los RLT. Tras la unión de la IL-1, la proteína adaptadora MyD88 es reclutada hasta el dominio TIR, seguida por dos proteínas cinasas, la cinasa-4 asociada al receptor de la IL-1 (IRAK4) e IRAK, y otra proteína adaptadora, TRAF-6. La transducción de señales en dirección distal supone varios fenómenos de fosforilación y formación de nuevos complejos con otras cinasas y proteínas adaptadoras, que finalmente dan lugar a la activación del NF-κB.

Acciones biológicas

Los efectos biológicos de la IL-1 son similares a los del TNF y dependen de la cantidad de citocinas sintetizada.

- Cuando se secreta en concentraciones bajas, la IL-1 actúa como mediador de la inflamación local. Actúa sobre las células endoteliales para aumentar la expresión de moléculas de superficie que median la adhesión leucocitaria, como ligandos para las integrinas.
- Cuando se secreta en cantidades mayores, la IL-1 entra en el torrente sanguíneo y ejerce efectos endocrinos. La IL-1 sistémica induce fiebre, síntesis de proteínas plasmáticas de fase aguda por el hígado (directa e indirectamente mediante la estimulación por la producción de IL-6) y producción de neutrófilos y plaquetas por la médula ósea.

Las similitudes entre las acciones de la IL-1 y las del TNF parecen sorprendentes a primera vista, porque las citocinas y sus receptores son diferentes estructuralmente. La probable explicación de los efectos biológicos similares es que los receptores de ambas citocinas transducen señales por proteínas homólogas y activan los mismos factores de transcripción (véase cuadro 12-1). Sin embargo, hay varias diferencias entre la IL-1 y el TNF. Por ejemplo, la IL-1 no induce la muerte apoptósica de las células, e incluso a elevadas

Tabla 12-4. Quimiocinas y receptores de quimiocinas

Quimiocina	Nombre original	Receptor de quimiocinas	Función principal
Quimiocinas CC			
CCL1	I-309	CCR8	Atracción de monocitos y migración de células endoteliales
CCL2	MCP-1	CCR2	Atracción de poblaciones mixtas de leucocitos
CCL3	MIP-1α	CCR1, CCR5	Atracción de poblaciones mixtas de leucocitos
CCL4	MIP-1β	CCR5	Atracción de linfocitos T, células dentríticas, monocitos y linfocitos NK; correceptor del VIH
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	Atracción de poblaciones mixtas de leucocitos
CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3	Atracción de poblaciones mixtas de leucocitos
CCL8	MCP-2	CCR3, CCR5	Atracción de poblaciones mixtas de leucocitos
CCL9/CCL10		CCR1	¿?
CCL11	Eotaxina	CCR3	Atracción de eosinófilos, basófilos y linfocitos T_H2
CCL12	Desconocida	CCR2	Atracción de poblaciones mixtas de leucocitos
CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3	Atracción de poblaciones mixtas de leucocitos
CCL14	HHC-1	CCR1, CCR5	¿?
CCL15	MIP-1δ	CCR1, CCR3	Atracción de poblaciones mixtas de leucocitos
CCL16	HHC-4	CCR1, CCR2	¿?
CCL17	TARC	CCR4	Atracción de linfocitos T y basófilos
CCL18	DC-CK1	¿?	Alojamiento de linfocitos y células dendríticas
CCL19	*MIP-3β/ELC*	*CCR7*	*Migración de linfocitos T y células dendríticas hasta* las zonas parafoliculares de los ganglios linfáticos
CCL20	MIP-3α	CCR6	¿?
CCL21	SLC	CCR7	Migración de linfocitos T y células dendríticas hasta las zonas parafoliculares de los ganglios linfáticoss
CCL22	MDC	CCR4	Atracción de linfocitos T y basófilos
CCL23	MPIF-1	CCR1	¿?
CCL24	Eotaxina-2	CCR3	Atracción de eosinófilos, basófilos y linfocitos T_H2
CCL25	TECK	CCR9	Migración de los astrocitos
CCL26	Eotaxina-3	CCR3	Atracción de eosinófilos, basófilos y linfocitos T_H2
CCL27	CTACK	CCR10	Migración de células dérmicas
CCL28	MEC	CCR10	Migración de células dérmicas
Quimiocinas CXC			
CXCL1	GROα	CXCR2	Atracción de neutrófilos
CXCL2	GROβ	CXCR2	Atracción de neutrófilos
CXCL3	GROγ	CXCR2	Atracción de neutrófilos
CXCL4	PF4	CXCR3B	Agregación plaquetaria
CXCL5	*ENA-78*	*CXCR2*	*Atracción de neutrófilos*
CXCL6	GCP-2	CXCR1, CXCR2	Atracción de neutrófilos
CXCL7	NAP-2	CXCR2	Atracción de neutrófilos
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2	Atracción de neutrófilos
CXCL9	Mig	CXCR3	Atracción de linfocitos T efectores
CXCL10	IP-10	CXCR3, CXCR3B	Atracción de linfocitos T efectores
CXCL11	I-TAC	CXCR3	Atracción de linfocitos T efectores
CXCL12	SDF-1α/β	CXCR4	Atracción de poblaciones mixtas de leucocitos; correceptor del VIH
CXCL13	BCA-1	CXCR5	Migración de los linfocitos B hacia los folículos
CXCL14	BRAK		¿?
CXCL16	–	CXCR6	¿?
Quimiocinas C			
XCL1	Linfotactina	XCR1	Atracción de linfocitos NK y de linfocitos T
XCL2	SCM-1β	XCL1	¿?
Quimiocinas CX$_3$C			
CX$_3$CL1	Fractalquina	CX$_3$CR1	Atracción de linfocitos T, linfocitos NK y macrófagos; *activación de LTC y linfocitos NK*

Se presentan las quimiocinas conocidas y los receptores a los que se unen. Sólo se incluyen las principales funciones de las quimiocinas.

CCL2 (MCP-1) participa principalmente en la atracción de los monocitos hacia los focos inflamatorios, mientras que CCL11 (eotaxina) actúa principalmente sobre los eosinófilos. En la familia CXC, las quimiocinas que contienen una secuencia de glutamato-leucina-arginina (CXCL-1, CXCL-2 y CXCL-3, entre otras) participan principalmente la atracción de los neutrófilos hasta los focos inflamatorios, mientras que las que carecen de esta secuencia (CXCL-9, CXCL-10 y CXCL-11) actúan sobre los linfocitos T_H1.

- ***Las quimiocinas regulan el tránsito de linfocitos y otros leucocitos a través de los tejidos linfáticos periféricos.*** Algunos de los descubrimientos más intrigantes y sorprendentes sobre las quimiocinas han sido sus funciones en la migración normal de las células inmunitarias hacia los órganos linfáticos. En el capítulo 3 se ha mencionado la función de diferentes quimiocinas en el favorecimiento de la migración de los linfocitos T, los linfocitos B y las células dendríticas hasta diferentes regiones de los órganos linfáticos periféricos (véase capítulo 3, figura 3-10). Diversas quimiocinas también favorecen la migración de los linfocitos T efectores y de memoria activados previamente hacia tejidos no linfáticos, como los órganos mucosos y la piel. La selectividad de diferentes tipos celulares por diferentes localizaciones anatómicas depende en gran medida de qué quimiocinas se sintetizan en estas *localizaciones y qué receptores de quimiocinas se expresan* sobre los tipos celulares.
- ***Las quimiocinas favorecen la angiogenia y la curación de las heridas.*** Estas actividades se asocian principalmente a las quimiocinas de la familia CXC, que incluye tanto quimiocinas proangiógenas, que se expresan poco después de la lesión tisular, como quimiocinas antiangiógenas, que se expresan posteriormente durante el proceso de curación. Los efectos angiógenos pueden ser una combinación de síntesis, inducida por quimiocinas, de factores angiógenos por las células inflamatorias y los fibroblastos, y de efectos directos de las quimiocinas sobre las células vasculares, como las células endoteliales, que expresan el receptor CXCR2.
- ***Las quimiocinas también participan en el desarrollo de diversos órganos no linfáticos.*** Los ratones con inactivación génica que carecen del receptor CXCR4 tienen defectos mortales del desarrollo del corazón y el cerebelo. Estas funciones de las quimiocinas plantean la posibilidad de otras muchas funciones aún no descubiertas en la morfogenia.

Interleucina-12

La IL-12 es un importante mediador de la respuesta inmunitaria innata temprana frente a microorganismos intracelulares y es un inductor fundamental de la inmunidad celular, que es la respuesta inmunitaria adaptativa frente a estos microorganismos. La IL-12 se identificó originalmente como activador de la función citotóxica de los linfocitos NK, pero sus acciones más importantes son estimular la síntesis de IFN-γ por los linfocitos T y los linfocitos NK, y favorecer la diferenciación de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ vírgenes en la subpoblación productora de IFN-γ (T_H1).

Estructura, síntesis y receptores

La IL-12 aparece en forma de heterodímero de subunidades de 35 kD (p35) y de 40 kD (p40) unidos por puentes disulfuro. La subunidad p35 tiene una estructura de dominio globular con cuatro hélices α, que es compartida por varias citocinas diferentes de la familia de las citocinas de tipo I o hematopoyéticas (véase figura 12-3). La subunidad p40 es homóloga a la porción extracelular de la cadena α del receptor de la IL-6. La IL-12 pertenece a una familia de al menos cinco citocinas heterodiméricas cuya subunidades son homólogas a una o ambas de las cadenas p35 y p40 de la IL-12. Dos miembros de esta familia, IL-23 e IL-27, tienen funciones importantes, junto a IL-12, en las respuestas inmunitarias protectoras y patológicas mediadas por los linfocitos T (se analizan más adelante).

Los principales orígenes de la IL-12 son las células dendríticas activadas y los macrófagos. Muchas células parecen sintetizar la subunidad p35, pero sólo los fagocitos y las células dendríticas sintetizan el componente p40 y, por tanto, la citocina activa biológicamente. Durante las reacciones inmunitarias innatas frente los microorganismos, la IL-12 es sintetizada en respuesta a la transducción de señales del RLT inducida por muchos estímulos microbianos, como LPS, infección por bacterias intracelulares (como *Listeria* y las micobacterias) e infecciones víricas. Además, los linfocitos T cooperadores estimulados por el antígeno inducen la síntesis de IL-12 por los macrófagos y las células dendríticas, principalmente por la unión del ligando de CD40 de los linfocitos T al CD40 de los macrófagos y las células dendríticas. *Así, la IL-12 es sintetizada por las CPA cuando presentan los* antígenos a los linfocitos T, durante las fases de inducción y efectora de las respuestas inmunitarias celulares (véase capítulo 13). El IFN-γ sintetizado por los linfocitos NK y por los linfocitos T también estimula la síntesis de IL-12.

El receptor de la IL-12 (IL-12R) es un miembro de la familia del receptor de citocinas de tipo I (véase figura 12-3). Es un heterodímero formado por subunidades β1 y β2, ambas homólogas a gp130, una subunidad del receptor de la IL-6. (gp30 u otras proteínas homólogas también forman parte de los receptores de IL-11, IL-23 e IL-27, citocinas que se analizan más adelante en este capítulo). La subunidad p40 de la IL-12 se une a la subunidad IL-12Rβ1, y la subunidad p35 de la IL-12 se une a la subunidad IL-12Rβ2. Las dos cadenas son necesarias para la unión de elevada afinidad de la citocina y para la transducción de señales. El receptor de la IL-12 transduce las señales mediante una vía de Jak-STAT, en la que la unión de la citocina al receptor activa tirosinacinasas proteínicas asociadas al receptor denominadas cinasas Jano (Jak), y en último término da lugar a la activación de factores de transcripción denominados transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Muchas citocinas utilizan vías de Jak-STAT para inducir respuestas en células diana, y diferentes citocinas activan diferentes combinaciones de proteínas Jak y STAT (cuadro 12-2). En el caso del receptor de la IL-12, la cinasa Jano Tyk2 se asocia a la subunidad β1, Jak2 se asocia a la subunidad β2, y la principal proteína STAT que participa, que es necesaria para la mayor parte de los efectos biológicos de la IL-12, es STAT4. La expresión de la cadena β2 del receptor de la IL-12 es en sí misma potenciada por las citocinas, principalmente el IFN-γ (cuya síntesis es estimulada por la IL-12), y este es un ejemplo de un bucle de amplificación positiva en las respuestas inmunitarias.

Acciones biológicas

La IL-12 es esencial para iniciar una secuencia de respuestas en las que participan macrófagos, linfocitos NK y linfo-

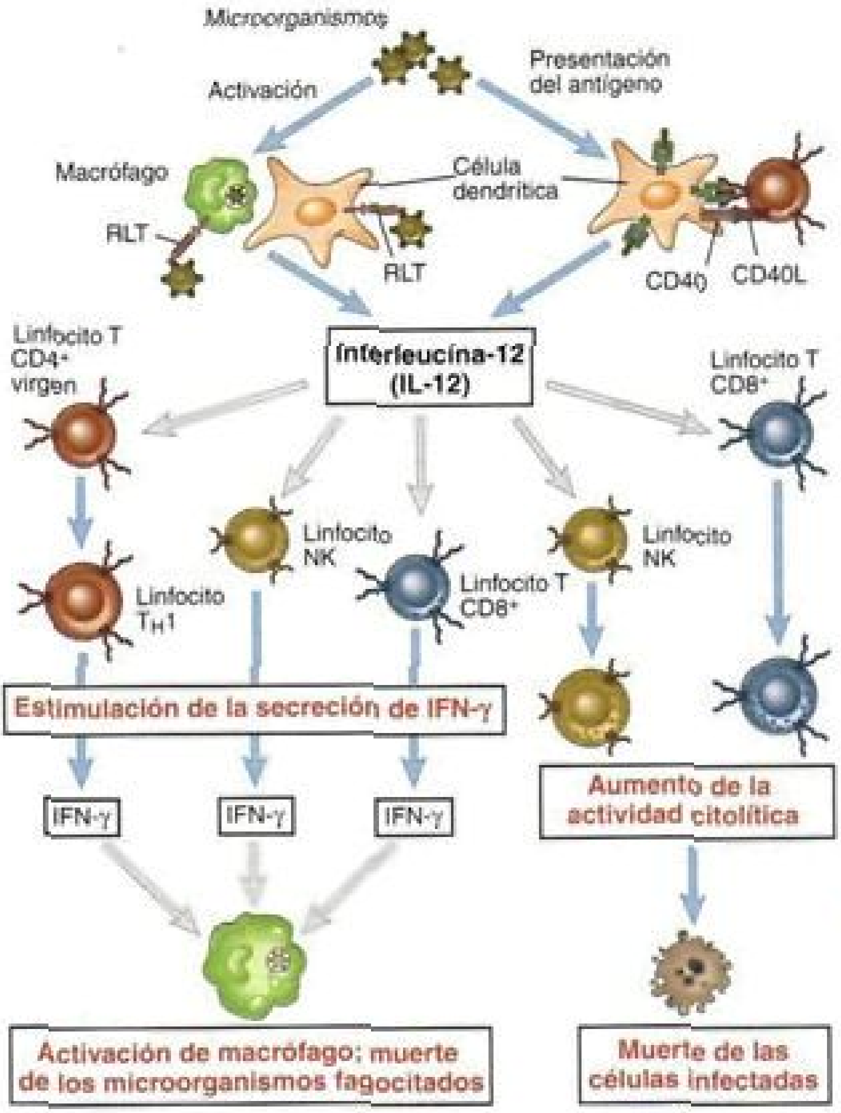

Microorganismos
Activación
Presentación del antígeno
Macrófago
Célula dendrítica
RLT
RLT
CD40
CD40L
Linfocito T CD4+ virgen
Interleucina-12 (IL-12)
Linfocito T CD8+
Linfocito NK
Linfocito NK
Linfocito T_H1
Linfocito T CD8+
Estimulación de la secreción de IFN-γ
IFN-γ
IFN-γ
IFN-γ
Aumento de la actividad citolítica
Activación de macrófago; muerte de los microorganismos fagocitados
Muerte de las células infectadas

FIGURA 12-6 Acciones biológicas de la IL-12. La IL-12 se sintetiza por macrófagos y células dendríticas que responden a los microorganismos o a las señales de los linfocitos T, como la unión del ligando de CD40 a CD40. La IL-12 actúa sobre los linfocitos T y los linfocitos NK para estimular la producción de IFN-γ y la actividad citotóxica, que actúan juntas para erradicar a los microorganismos intracelulares.

citos T, y da lugar a la erradicación de los microorganismos intracelulares (figura 12-6).

- ***La IL-12 estimula la síntesis de IFN-γ por los linfocitos NK y los linfocitos T.*** Los macrófagos y las células dendríticas sintetizan IL-12 en respuesta a muchos microorganismos. La IL-12 secretada estimula a los linfocitos NK y a los linfocitos T para que produzcan IFN-γ, que después activa a los macrófagos para que destruyan los microorganismos fagocitados. Así, la inmunidad innata frente a muchos microorganismos está mediada por la actuación de citocinas en la siguiente secuencia: microorganismos → respuesta de los macrófagos y las células dendríticas → IL-12 → IFN-γ → activación de los macrófagos → muerte de los microorganismos. En la septicemia grave por gramnegativos se sintetizan grandes cantidades de IL-12, lo que da lugar a la síntesis de IFN-γ, que actúa sinérgicamente con el LPS bacteriano para estimular la síntesis por los macrófagos de TNF, el principal mediador de *shock* séptico. Los antagonistas de la IL-12 evitan la mortalidad en algunos modelos experimentales de *shock* séptico inducido por LPS. Se volverá al IFN-γ cuando se analicen las citocinas de la inmunidad adaptativa.
- ***La IL-12, junto al IFN-γ, favorece la diferenciación de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ en linfocitos T_H1 productores de IFN-γ.*** La subpoblación T_H1 de los linfocitos T cooperadores activa a los fagocitos en la inmunidad celular. Este efecto de la IL-12 se analizará con más detalle en el capítulo 13.
- ***La IL-12 potencia las funciones citotóxicas de los linfocitos NK activados y de los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8$^+$.*** Esta acción de la IL-12 también es importante en la inmunidad celular (véase capítulo 13).

Estudios con ratones con inactivación génica y el fenotipo de los infrecuentes pacientes con mutaciones del receptor de la IL-12 apoyan la conclusión de que la IL-12 es importante para la síntesis de IFN-γ, la diferenciación de los linfocitos T_H1 y para la resistencia del huésped frente a microorganismos intracelulares. Por ejemplo, se han descrito pacientes con mutaciones de la subunidad β1 del receptor de la IL-12, y son muy susceptibles a infecciones por bacterias intracelulares, sobre todo *Salmonella* y las micobacterias atípicas. Sin embargo, la interpretación de muchos de estos defectos genéticos está complicada por el hecho de que los productos génicos mutados también participan en la

Cuadro 12-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES DE LAS CITOCINAS POR LA VÍA DE Jak-STAT

Los receptores de citocinas de las familias de receptores de tipo I y de tipo II activan vías de transducción de señales que incluyen enzimas denominadas cinasas Jano y factores de transcripción denominados transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). Los estudios de estas vías han mostrado vínculos directos entre la unión de las citocinas a los receptores y la activación transcripcional de genes específicos.

El descubrimiento de las vías de Jak-STAT procedió de análisis bioquímicos y genéticos de la transmisión de señales del IFN. Las regiones promotoras de los genes que responden a los IFN contienen secuencias que se unen a proteínas celulares que son fosforiladas después del tratamiento de las células con IFN. Se mostró que estas proteínas activan la transcripción de genes que responden a citocinas y, por tanto, se llamaron proteínas STAT. Se generaron líneas celulares mutadas que no respondían a los IFN. Se encontró que algunas de estas líneas celulares mutadas carecían de proteínas STAT particulares, y la introducción de los STAT mediante transfección génica restauró la reactividad a las citocinas en estas células. Esto estableció las funciones esenciales de los STAT en las respuestas a las citocinas. Se encontró que otras líneas celulares mutadas eran deficientes en una o más tirosina cinasas relacionadas, que se denominaron cinasas Jano por el dios romano de dos cabezas, debido a la presencia de los dominios cinásicos (sólo uno de los cuales es activo). Estudios posteriores, incluyendo el análisis de ratones con inactivación génica que carecían de diversas proteínas STAT y Jak, han mostrado que las vías de Jak-STAT participan en las respuestas a muchas citocinas (véase tabla). Hay cuatro cinasas Jano conocidas (Jak1-3 y TYK2) y siete proteínas STAT (STAT1-4, 5a, 5b y 6).

Actualmente está bien definida la secuencia de fenómenos de las vías de transducción de señales Jak-STAT (véase figura). Las enzimas Jak inactivas están unidas de forma no covalente a los dominios citoplásmicos de los receptores de citocinas de tipo I y de tipo II. Cuando dos moléculas receptoras se aproximan entre sí mediante la unión de una molécula de citocina, las cinasas Jak asociadas a los receptores se activan mediante transfosforilación, y fosforilan tirosinas de las porciones citoplásmicas de los receptores agrupados. Algunas de estas porciones de fosfotirosina de los receptores son reconocidas por los dominios homólogos a Src 2 (SH2) de las proteínas STAT citosólicas monoméricas, que se unen a los receptores. Después, las proteínas STAT son fosforiladas por las cinasas Jak asociadas al receptor. El dominio SH2 de una proteína STAT se puede unir a las fosfotirosinas de otra proteína STAT. En consecuencia, se unen entre sí dos proteínas STAT y se disocian del receptor. Los dímeros de STAT migran hacia el núcleo, donde se unen a secuencias de ADN de las regiones promotoras de los genes que responden a las citocinas y activan la transcripción génica. Después de cada ciclo, nuevas proteínas STAT se pueden unir al receptor de citocinas, fosforilarse, dimerizarse y migrar de nuevo hasta el núcleo.

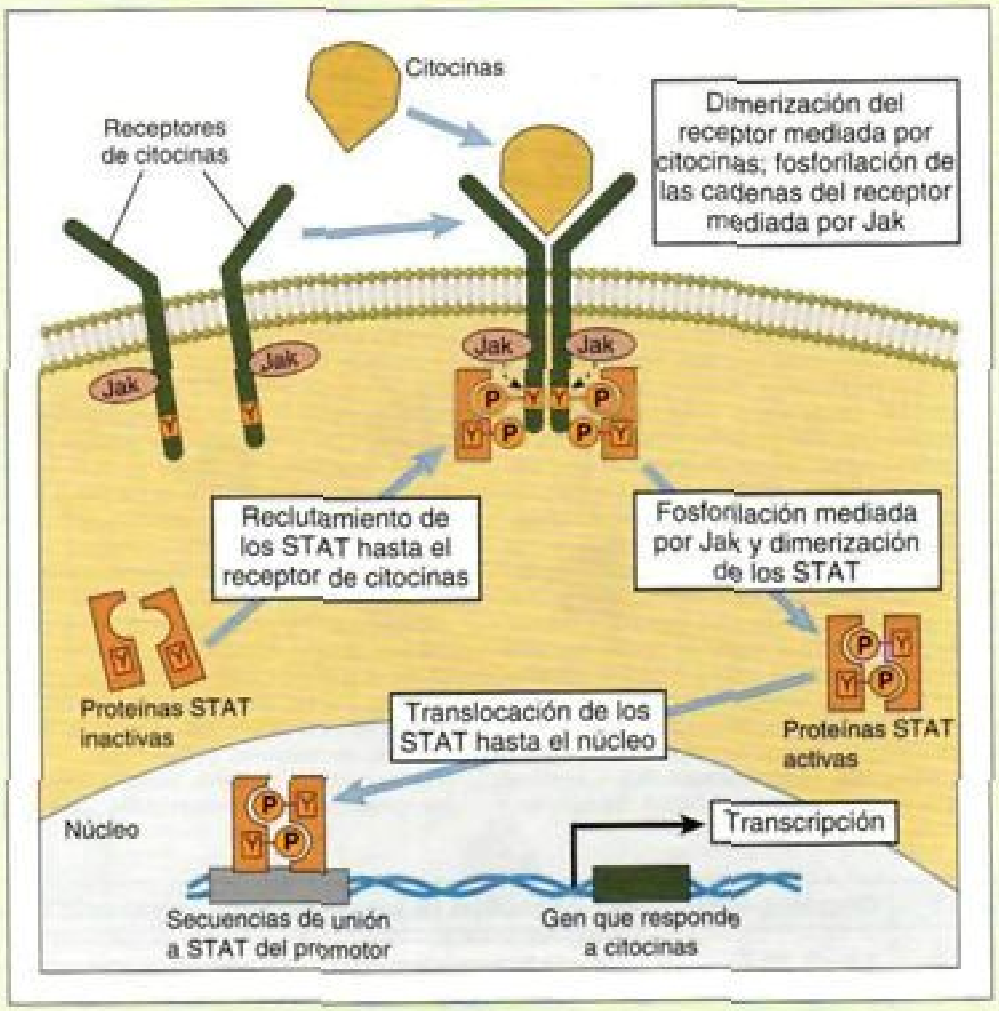
Una pregunta intrigante es cómo se consigue la especificidad de las respuestas a muchas citocinas diferentes, dados los escasos números de proteínas Jak y STAT que utilizan los diferentes receptores de citocinas. La respuesta probable es que secuencias de aminoácidos únicas de los diferentes receptores de citocinas proporcionan el andamiaje para la unión específica, y de esta forma la activación, de diferentes combinaciones de proteínas Jak y STAT. Los dominios SH2

Jak/STAT	Citocinas implicadas	Fenotipo de los ratones con inactivación génica
STAT1	IFN-α/β, IFN-γ	Defecto de la inmunidad innata; ausencia de respuesta a los IFN
STAT2	IFN-α/β	Inmunidad defectuosa frente a los virus
STAT3	IL-6, IL-10	Mortal durante la vida embrionaria
STAT4	IL-12	Defecto del desarrollo de los linfocitos T_H1, síntesis de IFN-γ
STAT5a	Prolactina	Defecto de la lactancia
STAT5b	Hormona de crecimiento (GH)	Enanismo
STAT5a y STAT5b	IL-2, IL-7, IL-9 (véase también prolactina y GH)	Defecto de la lactancia, enanismo y defecto de la proliferación de los linfocitos T en respuesta a la IL-2
STAT6	IL-4	Defecto del desarrollo de los linfocitos TH2, y producción de isotipos de Ig dependientes de IL-4
Jak1	IFN-α/β, IFN-γ, citocinas que utilizan γ_c y gp130 (p. ej., IL-2, IL-4, IL-6)	Mortal en el período perinatal; inmunidad innata defectuosa, posible defecto de la viabilidad neuronal
Jak2	Epo, IL-3, IFN-γ	Mortal durante el período embrionario, insuficiencia hematopoyética
Jak3	Citocinas que utilizan la cadena γ_c (IL-7, IL-2, IL-4)	Defecto de la maduración de los linfocitos T
Tyk2	IFN-α/β, IFN-γ, IL-10, otras	Respuesta defectuosa de los linfocitos NK frente a la IL-12, inmunidad defectuosa frente a los virus

Abreviaturas: IFN, interferón; IL, interleucina; Jak, cinasa Jano; STAT, transductor de señales y activador de la transcripción.

(Continúa)

Cuadro 12-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES DE LAS CITOCINAS POR LA VÍA DE Jak-STAT *(cont.)*


Citocinas
Receptores de citocinas
Dimerización del receptor mediada por citocinas; fosforilación de las cadenas del receptor mediada por Jak
Jak
Jak
Jak
Jak
Y
Y
P
P
Reclutamiento de los STAT hasta el receptor de citocinas
Fosforilación mediada por Jak y dimerización de los STAT
Proteínas STAT inactivas
Proteínas STAT activas
Translocación de los STAT hasta el núcleo
Núcleo
Transcripción
Secuencias de unión a STAT del promotor
Gen que responde a citocinas

Transducción de las señales de las citocinas por la vía de Jak-STAT. El agrupamiento de los receptores inducido por citocinas da lugar a fosforilación de las cadenas del receptor mediada por Jak, unión de los STAT inactivos, fosforilación de los STAT unidos (también por las cinasas Jak), dimerización de los STAT y su migración hasta el núcleo, y estimulación de la transcripción génica.

de diferentes proteínas STAT se unen selectivamente a las *fosfotirosinas y a las regiones adyacentes de los diferentes* receptores de citocinas. Esto es responsable en gran medida de la activación de STAT particulares por diversos receptores de citocinas y, por tanto, de la especificidad de la transducción de señales de las citocinas. Varios receptores de citocinas de los tipos I y II son heterodímeros de dos cadenas polipeptídicas diferentes, cada una de las cuales se une a una cinasa Jak diferente. Además, dos STAT diferentes se pueden heterodimerizar después de la fosforilación. Por tanto, hay una cantidad significativa de diversidad combinatoria en la transducción de señales que se puede generar a partir de un número limitado de proteínas Jak y STAT. Además, las citocinas activan vías de transducción de señales y factores de transcripción diferentes a los STAT. Por ejemplo, la cadena β del receptor de la IL-2 activa vías de la cinasa MAP dependiente de Ras que pueden participar en la transcripción génica y *la estimulación del crecimiento. Otros* receptores de citocinas pueden activar de forma similar a otras vías de transducción de señales en forma concertada *con las vías de Jak-STAT para producir* las respuestas biológicas de las citocinas.

Se han identificado varios mecanismos de inhibición de las vías de Jak-STAT. Las proteínas denominadas supresores de la transducción de señales de las citocinas (SOCS) son una familia de inhibidores de la vía de los STAT. Los miembros de esta familia se identifican por la presencia de un dominio SH2 y de una región C-terminal de 40 aminoácidos conservada denominada secuencia SOCS. Se han identificado ocho proteínas SOCS diferentes; además, también hay otras proteínas que contienen secuencias SOCS, pero sin dominios SH2. Las proteínas SOCS inhiben las acciones de las citocinas, uniéndose a fosfotirosinas de las regiones citoplásmicas de los receptores de las citocinas, o uniéndose a las Jak e inhibiendo su actividad cinásica. Además, las proteínas SOCS facilitan el marcado por la ubicuitina ligasa E3 de las proteínas Jak para su *degradación proteosómica. Los genes de las proteínas* SOCS no se expresan en las células en reposo, aunque son inducidos rápidamente por citocinas mediante las vías de transducción de señales de Jak-STAT. Además, otros estímulos, como los ligandos del RLT, pueden inducir la expresión de los SOCS. De esta forma, los SOCS actúan como reguladores de inhibidores de la activación de las células por citocinas. Los ratones con inactivación de los genes de los SOCS han proporcionado información sobre la función fisiológica de esta familia de inhibidores. Por ejemplo, los ratones con inactivación del gen de SOCS-1 mueren a las 3 semanas de edad por las acciones excesivas del IFN-γ, y el serotipo se puede corregir cruzando estos ratones con ratones con inactivación del gen del IFN-γ. Otros estudios indican que SOCS-2 inhibe la transducción de señales por los receptores para la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento similar a insulina, mientras que SOCS-3 regula la transducción de señales de IL-6. Otros inhibidores de la transducción de señales mediante Jak-STAT incluyen tirosina fosfatasas, como SHP-1 y SHP-2, que pueden desfosforilar y, por tanto, desactivar las moléculas de Jak. Otra familia de proteínas inhibidoras, denominadas proteínas inhibidoras de los STAT activados (PIAS), se definió originalmente como inhibidores de los STAT. Las proteínas PIAS se unen a los STAT fosforilados e impiden su interacción con el ADN. Actualmente se sabe que las proteínas PIAS también interactúan con otros factores de transcripción asociados a la transducción de señales de las citocinas, como los IRF, el NF-κB y el SMAD, a los que bloquean.

función de la IL-23, porque la IL-23 contiene la misma cadena p40 que la IL-12 y el receptor de la IL-23 contiene la subunidad IL-12Rβ1. Además, la síntesis de IFN-γ no se anula completamente en ratones deficientes en IL-12, probablemente debido a las acciones de otras citocinas compensadoras (fundamentalmente la IL-18, que se describe más adelante). Los ratones con inactivación génica de la IL-12 también tienen defectos de la función de los linfocitos NK.

La IL-12 es un importante vínculo entre la inmunidad innata y adaptativa, al ser sintetizada durante las reacciones inmunitarias innatas tempranas frente a los microorganismos intracelulares y al favorecer las respuestas inmunitarias adaptativas que protegen al huésped frente a estos microorganismos. Esto ilustra la hipótesis, que se presentó en el capítulo 1, de que las reacciones inmunitarias innatas estimulan y dirigen las respuestas adaptativas posteriores. Se están realizando estudios clínicos con IL-12 para potenciar las respuestas inmunitarias celulares protectoras en pacientes con cáncer.

Interferones de tipo I

Los interferones (IFN) de tipo I son una extensa familia de citocinas relacionadas estructuralmente que median la respuesta inmunitaria innata temprana frente a las infecciones víricas. El término *interferón* deriva de la capacidad de estas citocinas de interferir con la infección vírica. Hay muchos tipos de IFN de tipo I, todos los cuales tienen una homología estructural considerable y son codificados por genes de un único grupo del cromosoma 9. En los seres humanos, los IFN de tipo I incluyen IFN-α (que se puede subdividir en 13 subtipos diferentes), IFN-β, IFN-ε, IFN-κ y IFN-ω.

Estructura, síntesis y receptores

Las células dendríticas plasmocíticas y los fagocitos mononucleares son las principales fuentes de IFN-α. El IFN-β es una proteína única sintetizada por muchas células, como los fibroblastos, y a veces se denomina IFN fibroblástico. La célula dendrítica plasmocítica, que circula en la sangre humana y está presente en diversos tejidos, es una fuente particularmente importante de IFN de tipo I en las primeras fases de la respuesta inmunitaria frente a la mayoría de los virus. Los estímulos más potentes para la síntesis de IFN de tipo I son los ácidos nucleicos víricos, que se unen a varios receptores o sensores intracelulares que están asociados a la vía de transducción de señales que activa la familia de factores de transcripción del factor regulador de interferón (IRF). RTT3, RTT7 y RTT9, todos en las membranas endosómicas, reconocen el ARNbc, el ARN monocatenario y las secuencias CpG no metiladas del ADN, respectivamente, lo que da lugar a la activación del IRF y a la expresión de los genes de los IFN de tipo I. Los sensores citoplásmicos RIG-I y MDA-5 reconocen el ARN vírico (véase capítulo 2), y también inducen la expresión de los IFN de tipo I mediante la activación del IRF. Los linfocitos T activados por antígenos estimulan a los fagocitos mononucleares, mediante la vía de CD40-ligando de CD40, para sintetizar los IFN de tipo I.

Todos los IFN de tipo I se unen al mismo receptor de la superficie celular e inducen respuestas biológicas similares. El receptor del IFN de tipo I es un miembro de la familia de receptores de citocinas de tipo II formado por un heterodímero de dos polipéptidos con relación estructural, IFNAR1 e IFNAR2, que están asociados a las tirosina cinasas de la familia Jano Tyk2 y Jak-1, respectivamente. Después de la unión del IFN de tipo I al receptor, estas cinasas se activan y producen la fosforilación de STAT1 y STAT2, la formación del heterodímero y el reclutamiento de IRF9 (figura 12-7). El complejo STAT-1/2-IRF9 resultante se transloca hasta el núcleo y se une a secuencias de ácidos nucleicos denominadas elementos de respuesta estimulados por el IFN (ISRE), que están presentes en muchos genes diferentes, induciendo de esta forma su transcripción. Además de esta «vía clásica» de transducción de señales por el receptor de IFN de tipo I, otras distintas vías de transducción de señales iniciadas por el receptor de IFN de tipo I también contribuyen a la respuesta biológica de las células a los IFN de tipo I. Por ejemplo, la fosforilación de STAT1 da lugar a la formación de homodímeros de STAT1 que se unen a diferentes frecuencias de ácidos nucleicos, denominados sitios activados por IFN-γ (GAS), que están presentes en algunos de los genes que contienen ISRE, así como en otros genes diferentes. La regulación por el IFN de tipo I de la transcripción génica está regulada, además, por varias proteínas coactivadoras diferentes, que forman complejos con los dímeros de STAT unidos a las secuencias ISRE y GAS. El receptor del IFN de tipo I también activa vías de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP) dependiente de la proteína G y las vías de la fosfatidilinositol-3 (PI-3) cinasa, y se piensa que ambas contribuyen a las respuestas biológicas de las células a los IFN de tipo I.

Acciones biológicas

Las acciones de los IFN de tipo I protegen frente a las infecciones víricas y favorecen la inmunidad celular frente a los microorganismos intracelulares (véase figura 12-7).

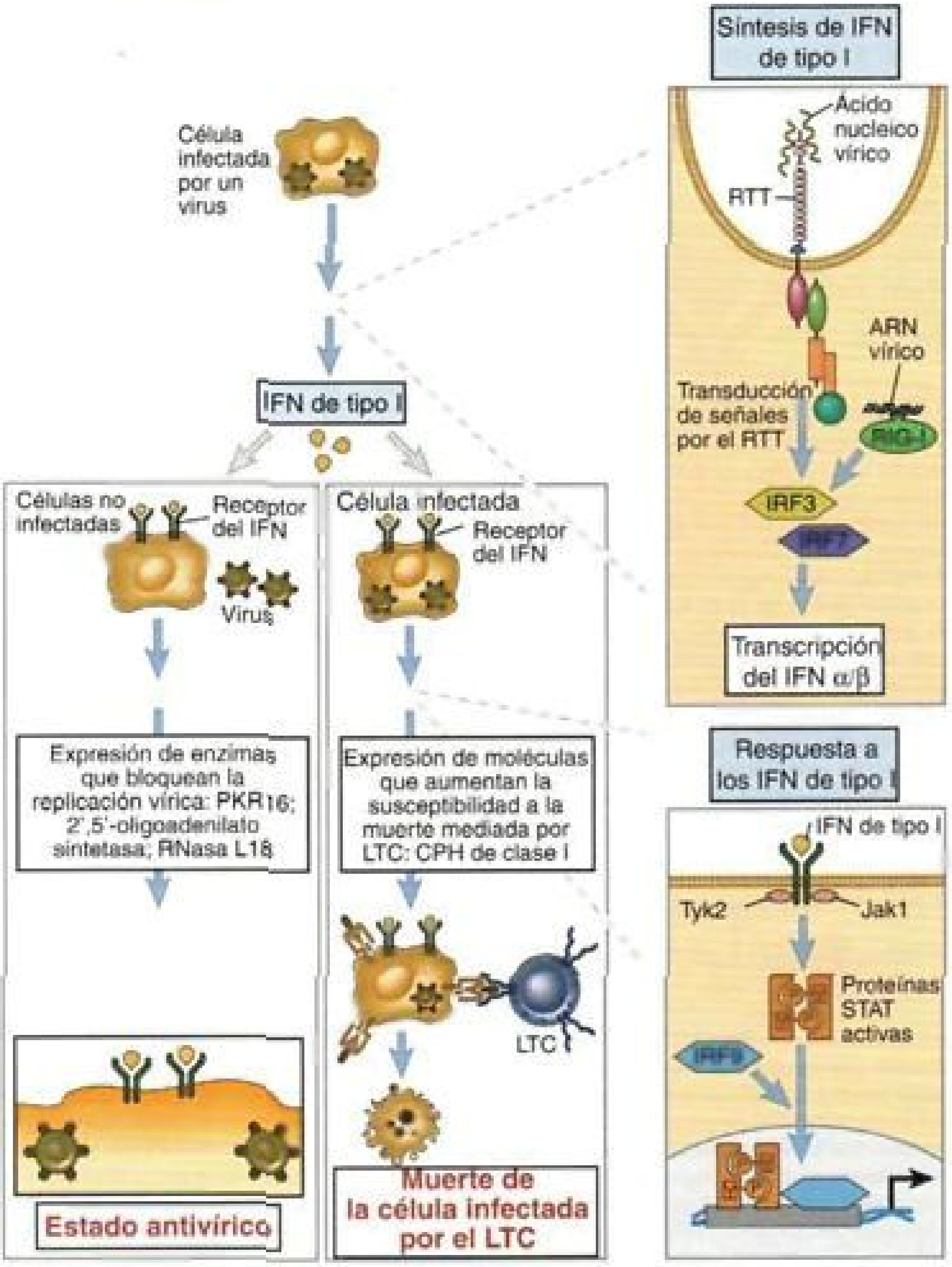

Síntesis de IFN de tipo I
Célula infectada por un virus
Ácido nucleico vírico
RTT
ARN vírico
Transducción de señales por el RTT
RIG-I
IRF3
IRF7
Transcripción del IFN α/β
IFN de tipo I
Células no infectadas
Receptor del IFN
Virus
Célula infectada
Receptor del IFN
Expresión de enzimas que bloquean la replicación vírica: PKR16; 2',5'-oligoadenilato sintetasa; RNasa L18
Expresión de moléculas que aumentan la susceptibilidad a la muerte mediada por LTC: CPH de clase I
LTC
Estado antivírico
Muerte de la célula infectada por el LTC
Respuesta a los IFN de tipo I
IFN de tipo I
Tyk2
Jak1
Proteínas STAT activas
IRF9

FIGURA 12-7 Acciones biológicas de los IFN de tipo I. Los IFN de tipo I (IFN-α, IFN-β) se sintetizan por células infectadas por virus en respuesta a la transducción de señales por los RTT intracelulares y otros sensores del ARN vírico. *Los IFN de tipo I se unen a* receptores de las células no infectadas vecinas y activan las vías de transducción de señales de Jak-STAT, que inducen la expresión de genes cuyos productos interfieren con la replicación vírica. Los IFN de tipo I también se unen a receptores sobre las células infectadas e inducen la expresión de genes cuyos productos aumentan la susceptibilidad de la célula a la muerte mediada por LTC.

- ***El IFN de tipo I inhibe la replicación vírica.*** El IFN hace que las células sinteticen diversas enzimas que interfieren con la transcripción del ARN o del ADN vírico y con la replicación vírica. Las mismas incluyen la serina/treonina cinasa activada por el ARNbc (PKR16), que bloquea los fenómenos de transcripción y traducción víricos, y la 2',5'-oligoadenilato sintetasa y la RNasa L18,19, que favorece la degradación del ARN vírico. La acción antivírica del IFN de tipo I es principalmente una acción paracrina, en la que una célula infectada por un virus secreta IFN para proteger a las células vecinas que todavía no están infectadas. Se dice que una célula que ha respondido al IFN y que es resistente a la infección vírica está en un «estado antivírico». El IFN secretado por una célula infectada también puede actuar de manera autocrina para inhibir la replicación del virus en esa célula.
- ***El IFN de tipo I aumenta la expresión de las moléculas del CPH de la clase I.*** Como los LTC CD8$^+$ reconocen los antígenos extraños unidos a las moléculas del CPH de la clase I, el IFN de tipo I potencia el reconocimiento de los antígenos víricos o de las células infectadas asociados a la clase I y, por tanto, la eficiencia de la muerte de estas células mediada por los LTC. El IFN de tipo I también aumenta la actividad citotóxica de los linfocitos NK.
- El IFN de tipo I estimula el desarrollo de los linfocitos T_H1 en los seres humanos. Este efecto se debe principalmente a la capacidad del IFN de tipo I de favorecer en los linfocitos T la expresión de receptores funcionales para la principal citocina inductora de T_H1, IL-12.

- Los IFN de tipo I favorecen el secuestro de linfocitos en los ganglios linfáticos, potenciando de esta manera la activación de los linfocitos por los antígenos concentrados en los ganglios, especialmente en las infecciones víricas (véase capítulo 3).
- El IFN de tipo I inhibe la proliferación de muchos tipos celulares, incluyendo los linfocitos, *in vitro*. Esto se debe probablemente a la inducción de las mismas enzimas que bloquean la replicación vírica, aunque también pueden participar otras enzimas que alteran el metabolismo de aminoácidos como el triptófano.

Por tanto, las principales actividades del IFN de tipo I actúan de forma concertada para erradicar las infecciones víricas. Los ratones con inactivación génica que carecen del receptor del IFN de tipo I son susceptibles a las infecciones víricas. El IFN-α se utiliza en clínica como antivírico en algunas formas de hepatitis vírica y como tratamiento de algunas *neoplasias malignas hematológicas. El IFN-β se utiliza como* tratamiento de la esclerosis múltiple, aunque se desconoce el mecanismo de su efecto beneficioso en esta enfermedad.

Interleucina-10

La interleucina-10 es un inhibidor de los macrófagos y células dendríticas activadas y, de esta forma, participa en el control de las reacciones inmunitarias innatas y de la inmunidad celular. Hasta ahora se han descrito las citocinas que estimulan la inmunidad innata. Por el contrario, la IL-10 es un inhibidor de las respuestas inmunitarias del huésped, particularmente las respuestas en las que participan los macrófagos.

Síntesis, estructura y receptores

La IL-10 es un miembro de una familia de citocinas triméricas unidas no covalentemente, de las cuales cada cadena está formada por un dominio con un fascículo de seis hélices que se intercala con el de la otra cadena. Otros miembros de la familia incluyen IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26. El receptor de la IL-10 pertenece a la familia del receptor de citocinas de tipo II y está formado por dos cadenas, que se asocian a las cinasas de la familia Jano Jak1 y Tyk2. STAT3 es la principal molécula de transducción de señales distal inducida por la IL-10. La IL-10 se sintetiza principalmente por los macrófagos activados y por los linfocitos T reguladores. Como se sintetizan por los macrófagos e inhibe su función, es un ejemplo excelente de un regulador de retroalimentación negativo. No está claro si diferentes estímulos pueden actuar sobre los macrófagos para inducir la síntesis de una citocina reguladora como IL-10 o de citocinas efectoras como TNF e IL-12, o si los mismos estímulos desencadenan la síntesis de todas estas citocinas, pero con genéticas diferentes. La IL-10 también se sintetiza por algunos tipos celulares no linfocíticos (p. ej., queratinocitos).

Acciones biológicas

Los efectos biológicos de la IL-10 se deben a su capacidad de inhibir muchas de las funciones de los macrófagos activados. Como ya se ha señalado, los macrófagos responden a los microorganismos secretando citocinas y expresando coestimuladores que potencian la activación de los linfocitos T y la inmunidad celular. La IL-10 actúa sobre los macrófagos activados para finalizar estas respuestas y devolver al sistema a su estado de reposo cuando se ha erradicado la infección microbiana.

- ***La IL-10 inhibe la síntesis de IL-12 por los macrófagos y las células dendríticas activados.*** Como la IL-12 es un estímulo crítico para la secreción de IFN-γ y es un inductor de las relaciones inmunitarias innatas y celulares frente a los microorganismos intracelulares, la IL-10 actúa inhibiendo todas estas reacciones. De hecho, la IL-10 se descubrió como inhibidor de la síntesis de IFN-γ.
- ***La IL-10 inhibe la expresión de coestimuladores y de moléculas del CPH de la clase II sobre los macrófagos y las células dendríticas.*** Debido a estas acciones, la IL-10 actúa inhibiendo la activación de los linfocitos T y finalizando las reacciones inmunitarias celulares.

Los ratones con inactivación génica que carecen de IL-10 *presentan una enfermedad inflamatoria intestinal*, probablemente como consecuencia de la activación incontrolada de los macrófagos que reaccionan frente a los microorganismos entéricos. Estos ratones también muestran una inflamación y lesión tisular excesivas en respuesta a los irritantes químicos.

El virus de Epstein-Barr contiene un gen homólogo al de la IL-10 humana, y la IL-10 vírica tiene las mismas actividades que la citocina natural. Esto plantea la intrigante posibilidad de que la adquisición del gen de la IL-10 durante la evolución del virus haya dado al virus la capacidad de inhibir la inmunidad del huésped y de esta manera le confiera una ventaja de supervivencia en el huésped infectado.

Otras citocinas de la inmunidad innata

La **IL-6** es una citocina que participa en la inmunidad innata y adaptativa. Se sintetiza por fagocitos mononucleares, células endoteliales vasculares, fibroblastos y otras células en respuesta a los microorganismos y otras citocinas, sobre todo IL-1 y TNF. También se sintetiza por algunos linfocitos T activados. La forma funcional de la IL-6 es un homodímero, y cada subunidad forma un dominio globular con cuatro hélices α. El receptor de la IL-6 está formado por una proteína de unión citocinas y una subunidad para la transducción de señales, y ambas pertenecen a la familia del receptor de citocinas de tipo I. La subunidad de transducción de señales de 130 kD se denomina gp130, y también es el componente de transducción de señales de otros receptores de citocinas, como ya se ha señalado (véase figura 12-3B). La principal vía de transducción de señales inducida por la IL-6 supone la activación de Jak1 y STAT3, y da lugar a la transcripción de muchos genes diferentes.

La IL-6 tiene diversas acciones variadas. En la inmunidad innata estimula la síntesis de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos, y de esta forma contribuye a la respuesta de la fase aguda. La IL-6 estimula la producción de neutrófilos a partir de progenitores de la médula ósea, habitualmente actuando de manera concertada con factores estimuladores de las colonias (que se analizan más adelante en este capítulo). En la inmunidad adaptativa la IL-6 estimula el crecimiento de los linfocitos B que se han diferenciado en células productoras de anticuerpos. De forma similar, la IL-6 actúa como factor de crecimiento de las células plasmáticas neoplásicas (mieloma), y muchas células mielomatosas que crecen autónomamente secretan IL-6 como factor de crecimiento autocrino. Además, la IL-6 puede favorecer el crecimiento de hibridomas productores de anticuerpos monoclonales, que proceden de los mielomas. También hay datos nuevos de que la IL-6 favorece las relaciones inmunitarias celulares estimulando la síntesis de algunas citocinas proinflamatorias (sobre todo IL-17) e inhibiendo la generación y las acciones de los linfocitos T reguladores.

La **IL-15** es una citocina que tiene importantes funciones estimuladoras del crecimiento y de la supervivencia para los linfocitos T y los linfocitos NK. Es un miembro de la familia de citocinas de tipo I y se sintetiza por los fagocitos mononucleares y probablemente por otros muchos tipos celulares en respuesta a la infección vírica, al LPS y otras señales que desencadenan la inmunidad innata. La IL-15 es homóloga a la IL-2. El receptor de la IL-15 tiene una cadena α de unión a la citocina que es homóloga a la cadena α del receptor de la IL-2, aunque es distinta a la misma, y las mismas cadenas de transducción de señales IL-2/15β y γ, que el receptor de la IL-2 (que se analiza más adelante en este capítulo). La cadena α sola se une a la IL-15 con afinidad elevada. La unión de la IL-15 a su receptor activa vías de transmisión de señales dependientes de Jak3, STAT5 y Akt que favorecen la supervivencia celular y dan lugar a respuestas proliferativas. Las funciones de la IL-15, que se han inferido a partir de los genotipos de los ratones con inactivación génica de IL-15 e IL-15Rα, incluyen la supervivencia del linfocitos T $CD8^+$ de memoria, los linfocitos NK y los linfocitos T NK. Además, parece que la IL-15 es necesaria para la diferenciación y la activación de los linfocitos NK.

La **IL-18** es una citocina con una estructura parecida a la IL-1, pero, al contrario que la IL-1, sus principales funciones biológicas son la estimulación de la síntesis de IFN-γ por los linfocitos T y el favorecimiento de la diferenciación de los linfocitos T $CD4^+$ productores de interferón-γ (T_H1). Estos efectos de la IL-18 son sinérgicos a los de la IL-18. Los principales orígenes de la IL-18 son los macrófagos y las células dendríticas, y su síntesis depende de la caspasa-1, al igual que la IL-1. El receptor de la IL-18 pertenece a la familia del IL-1/RTT, y transduce las señales a través de un dominio TIR que recluta a las proteínas IRAK y TRAF (véase capítulo 2), lo que da lugar a la activación de los factores de transcripción NF-κB y AP-1.

La **IL-23** y la **IL-27** son miembros de una familia de citocinas con una estructura parecida a la IL-6 y a la IL-12, y sus receptores también se parecen a los receptores de la IL-6 y la IL-12. Al igual que la IL-12, sus funciones enlazan la inmunidad innata con la adaptativa. La IL-23 es una citocina heterodimérica formada por una única cadena de 19 kD (p19) unida a la cadena p40 de la IL-12. Se sintetiza por los macrófagos y las células dendríticas en respuesta a la infección microbiana. El receptor de la IL-23 se expresa en los linfocitos T y NK, y está formada por un heterodímero de una única cadena IL-23R y la cadena IL-12Rβ1. Estudios con ratones con inactivación génica que carecen de la cadena p19 han mostrado que la IL-23 contribuye a la patología inflamatoria de las enfermedades autoinmunitarias, incluyendo la encefalomielitis alérgica experimental (un modelo de esclerosis múltiple, véase capítulo 18). Además, la IL-23 parece importante para la resistencia a algunas bacterias, incluyendo el germen gramnegativo *Klebsiella pneumoniae*. Una forma en la que la IL-23 puede influir en las respuestas autoinmunitarias e inmunitarias protectoras es favoreciendo la diferenciación o el mantenimiento de los linfocitos T que sintetizan IL-17, una citocina proinflamatoria que se analiza más adelante en este capítulo.

La IL-27 es un heterodímero formado por una subunidad α-helicoidal (IL-27 p28) unida a una subunidad homóloga al dominio extracelular del receptor de la IL-6. La IL-27 también se sintetiza por los macrófagos y las células dendríticas en respuesta a los patógenos, y se une a un receptor heterodimérico con afinidad elevada, IL-27R, formado por la cadena gp130 de la IL-6 y una segunda cadena homóloga. El IL-27R se expresa fundamentalmente en los linfocitos NK y en los linfocitos T NK en reposo, en los linfocitos T efectores y de memoria y en los linfocitos T reguladores. Estudios con ratones con inactivación génica de IL-27 indican que la influencia de la IL-27 sobre las respuestas inmunitarias es compleja, e incluye funciones tanto proinflamatorias como reguladoras. Al igual que la IL-12, la IL-27 favorece la diferenciación de los linfocitos T_H1 y la síntesis de IFN-γ por los linfocitos T. Sin embargo, los ratones deficitarios en IL-27R presentan una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T mortal frente a algunos patógenos infecciosos, compatible con la función de la IL-27 en el control de las respuestas continuadas de los linfocitos T.

Se han identificado varias citocinas mediante homologías de secuencia que pertenecen a una familia de citocinas relacionadas con la IL-10. Son IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26. Todas ellas se unen a receptores de citocinas de tipo II que comparten varias subunidades. Estas citocinas parecen regular las reacciones inflamatorias en los tejidos, aunque no se conocen bien sus funciones fisiológicas.

Funciones de las citocinas en la inmunidad innata y la inflamación

Después de haber analizado cada citocina de la inmunidad innata, es útil integrar esta información y considerar cómo estas citocinas contribuyen a las reacciones inmunitarias innatas frente a los microorganismos. Diferentes citocinas tienen funciones fundamentales en la inmunidad innata frente a diferentes clases de microorganismos. En las infecciones por bacterias extracelulares piógenas (formadoras de pus), los macrófagos responden a las endotoxinas bacterianas y tal vez a otros productos bacterianos sintetizando TNF, IL-1 y quimiocinas (figura 12-8). El TNF y la IL-1 actúan sobre el endotelio vascular del foco de infección para inducir la expresión de moléculas de adhesión que favorecen la unión estable de los neutrófilos y los monocitos de la sangre al endotelio en este punto. Las quimiocinas sintetizadas por los macrófagos y por las células endoteliales estimulan la extravasación de los leucocitos hasta la infección, donde se pone en marcha la reacción inmunitaria innata para eliminar a los microorganismos infecciosos.

La IL-12 y el IFN γ son las situaciones más importantes en las respuestas innatas frente a bacterias intracelulares. Los macrófagos y las células dendríticas responden a muchos microorganismos, incluyendo las bacterias intracelulares y las bacterias productoras de LPS, secretando IL-12, que induce la síntesis local de IFN-γ por los linfocitos NK y los linfocitos T. A su vez, el IFN-γ activa a los macrófagos para que destruyan los microbios fagocitados. La IL-12 también estimula la respuesta inmunitaria adaptativa posterior y la dirige hacia los linfocitos T_H1, que son los mediadores de la inmunidad celular y la respuesta más eficaz para destruir bacterias intracelulares. Estas acciones de la IL-12 se complementan por la IL-18. La atracción y la activación de los leucocitos mediadas por citocinas son responsables de la lesión de los tejidos normales que con frecuencia acompaña

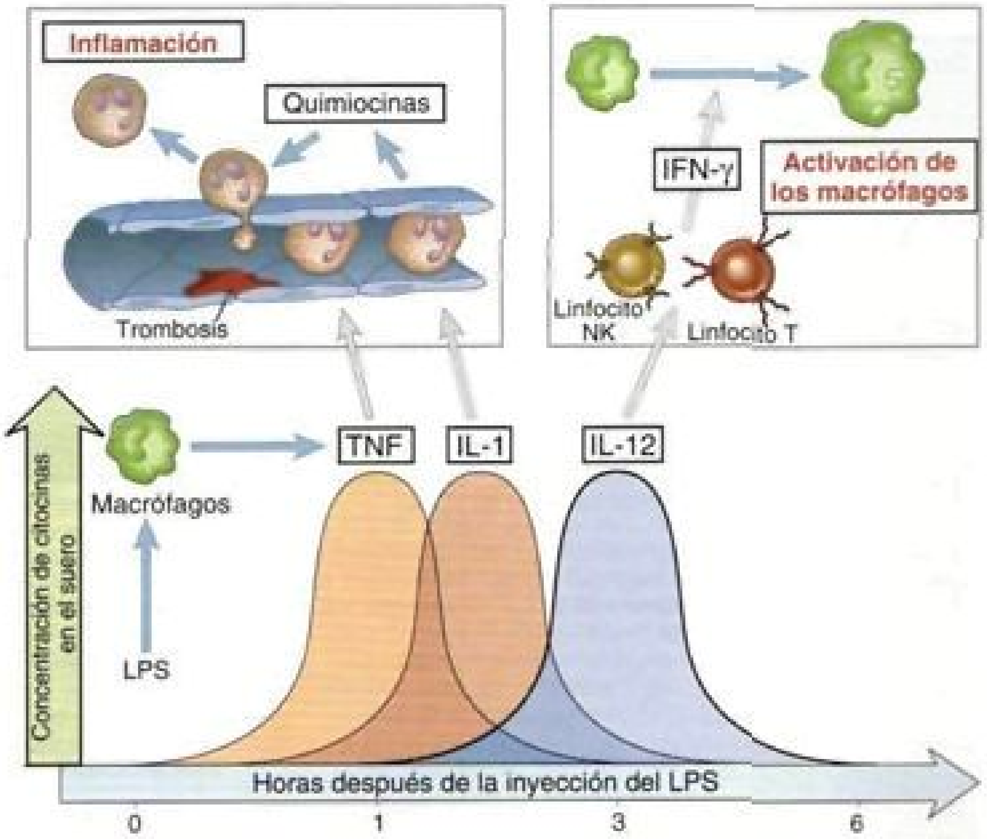

Inflamación
Quimiocinas
Trombosis
IFN-γ
Activación de los macrófagos
Linfocito NK
Linfocito T
Macrófagos
LPS
TNF
IL-1
IL-12
Concentración de citocinas en el suero
Horas después de la inyección del LPS
0
1
3
6

FIGURA 12-8 Funciones de las citocinas en la inmunidad innata frente a los microorganismos. Esta figura ilustra la función de las citocinas en las respuestas del huésped frente a las bacterias que producen LPS (endotoxina). El LPS actúa sobre los macrófagos induciendo la secreción de múltiples citocinas, como TNF, IL-1 e IL-12, que se pueden medir en el suero de los individuos tratados con LPS o infectados por bacterias productoras de LPS. El TNF y la IL-1 estimulan la inflamación aguda por sus acciones sobre las células endoteliales y los leucocitos. La IL-12 estimula la síntesis de IFN-γ, que también se puede medir en el suero. Obsérvese que las quimiocinas pueden sintetizarse por muchas poblaciones celulares; en esta ilustración sólo se muestran las células endoteliales como fuente de quimiocinas. Los antagonistas del TNF, la IL-12 y el IFN-γ reducen las complicaciones patológicas de la septicemia y reducen la mortalidad asociada al shock séptico.

a las reacciones inmunitarias innatas frente a las infecciones. Estas citocinas derivadas de los macrófagos, especialmente *TNF e IL-1, son responsables también de las manifestaciones sistémicas de la infección.*

En las infecciones víricas, los IFN de tipo I son secretados por las células infectadas, las células dendríticas y los macrófagos, y actúan inhibiendo la replicación vírica y la infección. La IL-15 estimula el desarrollo y tal vez la activación de los linfocitos NK, y la IL-12 potencia la actividad citotóxica de los linfocitos NK. La muerte de las células infectadas por virus mediada por los linfocitos NK elimina el reservorio de la infección.

Las principales citocinas sintetizadas en respuesta a diferentes microorganismos explican la naturaleza de las reacciones inmunitarias innatas frente a estos microorganismos. Por ejemplo, la respuesta temprana frente a las bacterias piógenas está formada principalmente por neutrófilos, la respuesta a las bacterias intracelulares está dominada por macrófagos activados y la respuesta a los virus incluye los linfocitos NK, además de otras células inflamatorias. Sin embargo, puede haber una superposición considerable, y estas diferentes reacciones celulares se pueden ver en grados diferentes en muchas infecciones.

CITOCINAS QUE MEDIAN Y REGULAN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Las citocinas median la proliferación y la diferenciación de los linfocitos después del reconocimiento del antígeno en la fase de activación de las respuestas inmunitarias adaptativas y median la activación de células efectoras especializadas en la fase efectora de la inmunidad adaptativa. *La síntesis de citocinas es una de las principales respuestas de los* linfocitos T al reconocimiento del antígeno. En las secciones siguientes se describen en primer lugar las principales citocinas de la inmunidad adaptativa (tabla 12-5), y se concluye describiendo cómo las citocinas contribuyen a las respuestas de las células efectoras especializadas frente a los diferentes microorganismos.

Interleucina-2

La IL-2 es un factor de crecimiento, supervivencia y diferenciación para los linfocitos T, y tiene una función importante en la regulación de las respuestas de los linfocitos T mediante su acción sobre los linfocitos T reguladores. Debido a su capacidad de favorecer la proliferación de los linfocitos T estimulados por el antígeno, la IL-2 se denominó inicialmente el factor de crecimiento de los linfocitos T. Actúa sobre las mismas células que la sintetizan o sobre células adyacentes (es decir, actúa como factor de crecimiento y supervivencia autocrino o paracrino).

Síntesis, estructura y receptores

La IL-2 se sintetiza principalmente por los linfocitos T CD4$^+$. La activación de los linfocitos T por los antígenos y los coestimuladores estimula la transcripción del gen de la IL-2 y la síntesis y la secreción de la proteína (véase capítulo 9). La síntesis de *la IL-2* es transitoria, y la secreción máxima se produce aproximadamente 8 a 12 horas después de la acti-

Tabla 12-5. Citocinas de la inmunidad adaptativa

Citocinas	Tamaño (kD)	Principal origen celular	Principales dianas celulares y efectos biológicos
Interleucina-2 (IL-2)	14-17 kD	Linfocitos T	Linfocitos T: proliferación, aumento de la síntesis de citocinas; potencia la apoptosis mediada por Fas; favorece el desarrollo de linfocitos T reguladores, supervivencia Linfocitos NK: proliferación, activación Linfocitos B: proliferación, síntesis de anticuerpos *(in vitro)*
Interleucina-4 (IL-4)	18 kD	Linfocitos T $CD4^+$ (T_H2), mastocitos	Linfocitos B: cambio de isotipo a IgE Linfocitos T: diferenciación de T_H2, proliferación Macrófagos: inhibición de la activación mediada por IFN-γ Mastocitos: proliferación *(in vitro)*
Interleucina-5 (IL-5)	45-50 kD; homodímero de subunidades de 20 kD	Linfocitos T $CD4^+$ (T_H2)	Eosinófilos: activación, aumento de la producción Linfocitos B: proliferación, síntesis de IgA *(in vitro)*
Interferón-γ (IFN-γ)	50 kD (glucosilado); homodímero de subunidades de 21 a 24 kD	Linfocitos T (T_H1, linfocitos T $CD8^+$), linfocitos NK	Macrófagos: activación (aumento de las funciones microbicidas) Linfocitos B: cambios de isotipo a subclases de IgG opsonizantes y fijadoras del complemento Linfocitos T: diferenciación de T_H1 Diversas células: aumento de la expresión de las moléculas de CPH de clase I y II, aumento del procesamiento del antígeno y de su presentación a los linfocitos T
Factor de crecimiento transformador-β (TGF-β)	25 kD; homodímero de subunidades de 12,5 kD	Linfocitos T, macrófagos, otros tipos celulares	Linfocitos T: inhibición de la proliferación en las funciones efectoras Linfocitos B: inhibición de la proliferación; síntesis de IgA Macrófagos: inhibición de la activación; estimulación de factores angiógenos Fibroblastos: aumento de la síntesis de colágeno
Linfotoxina (LT)	21-24 kD; secretada como homotrímero o asociada a LTβ2 de la membrana celular	Linfocitos T	Atracción y activación de neutrófilos Organogenia linfática
Interleucina-13 (IL-13)	15 kD	Linfocitos T $CD4^+$ (T_H2), linfocitos T NK, mastocitos	Linfocitos B: cambio de isotipo a IgE Células epiteliales: aumento de la producción de moco Fibroblastos: aumento de la síntesis de colágeno Macrófagos: aumento de la síntesis de colágeno
Interleucina-17 (IL-17)	20-30 kD	Linfocitos T	Células endoteliales: aumento de la síntesis de quimiocinas Macrófagos: aumento de la síntesis de quimiocinas y citocinas Células epiteliales: síntesis de GM-CSF y G-CSF

Abreviaturas: CPH, complejo principal de histocompatibilidad; G-CSF, factor estimulador de las colonias de neutrófilos; GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos; IgA, inmunoglobulina A; kD, kilodalton; NK, citolítico natural.

vación. Los linfocitos T $CD4^+$ secretan la IL-2 hacia la sinapsis inmunitaria formada entre el linfocito T y la CPA (véase capítulo 9). Los receptores de la IL-2 sobre los linfocitos T también tienden a localizarse en la sinapsis, de modo que la citocina y su receptor alcanzan concentraciones locales suficientemente elevadas para iniciar las respuestas celulares.

La IL-2 secretada es una glucoproteína de 14 a 17 kD que se pliega en una proteína globular que contiene cuatro hélices α. Es el prototipo de las citocinas con cuatro hélices α que interactúan con los receptores de citocinas de tipo I (figura 12-9).

La expresión de los receptores de IL-2 funcionales es inducida por la activación de los linfocitos T vírgenes y efectores; los linfocitos T reguladores, que pueden estar en un estado constante de activación por los antígenos propios, siempre expresan receptores de IL-2. El receptor de la IL-2 (IL-2R) está formado por tres proteínas asociadas no covalentemente que incluyen IL-2Rα (CD25), IL-2/15Rβ y γ_c. De las tres cadenas, sólo IL-2Rα es exclusiva del IL-2R. La IL-2 se une a la cadena α sola con afinidad baja, y esto no produce ninguna transducción de señales citoplásmica detectable ni ninguna res-

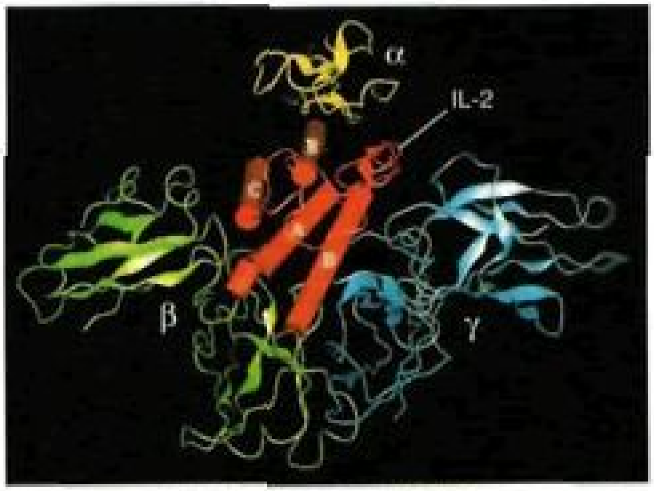


FIGURA 12-9 Modelo para la unión de la IL-2 a su receptor. Este diagrama de cintas está modelado de acuerdo con la estructura cristalográfica de rayos X conocida de la hormona de crecimiento con su receptor y la similitud estructural entre la hormona de crecimiento y la IL-2. La IL-2 está en color rojo, y las cadenas α, β y γ del receptor están en color amarillo, verde y azul, respectivamente. Las cuatro hélices α de la molécula de la IL-2 se señalan con A, B, C y D. La IL-2 interactúa con las tres cadenas del receptor heterotrimérico, y las cadenas β y γ del receptor interactúan entre sí. (Tomado de Theze J, PM Alzari and J Bertoglio. Interleukin 2 and its receptors: recent advances *and new immunological functions. Immunology Today* 17:481-486, 1996. Copyright 1996, con autorización de Elsevier Science.)

puesta biológica. IL-2/15Rβ, que también forma parte del receptor de la IL-15, contribuye a la unión de la IL-2 y activa vías de transducción de señales dependientes de Jak3-STAT5. La cadena γ es compartida con los receptores de la IL-4, la IL-7 y la IL-15 y, por tanto, se denomina cadena γ común (γ_c). Aun *cuando γ_c no participe directamente en la unión de IL-2*, es necesaria su asociación al complejo del receptor para la unión de elevada afinidad de la IL-2, y también es necesaria para la activación de las vías de transducción de señales de la cinasa MAP y de la PI-3 cinasa. Los complejos IL-2R$\beta\gamma_c$ se expresan a concentraciones bajas en los linfocitos T en reposo (y en los linfocitos NK), y se unen a la IL-2 con una K_d de aproximadamente 10^{-9} M (figura 12-10). La expresión de IL-2Rα es de nueva inducción, y la expresión de IL-2Rβ es estimulada después de la activación de los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ vírgenes y de los linfocitos T de memoria. Por este motivo, IL-2Rα se denominó inicialmente antígeno Tac (de activación de los linfocitos T). Los linfocitos que expresan IL-2Rα y que forman complejos IL-2R$\alpha\beta\gamma_c$ se pueden unir a la IL-2 con más avidez, con una K_d de aproximadamente 10^{-11} M, y la estimulación del crecimiento de estas células se produce a una concentración de IL-2 similarmente baja. Estudios *in vitro* indican que la IL-2, sintetizada en respuesta a la estimulación por el antígeno, es necesaria para la inducción de IL-2Rα e IL-2Rβ y, por tanto, los linfocitos T que sintetizan IL-2 o las células próximas a los productores de IL-2 tienen la mayor *probabilidad de responder a la citocina. Los linfocitos T reguladores* CD4$^+$, que tienen una función esencial en el mantenimiento de la tolerancia de los linfocitos T frente a los antígenos propios (véase capítulo 11), expresan IL-2Rα e IL-2Rβ, incluso sin una activación evidente por el antígeno o por la IL-2. La esti-

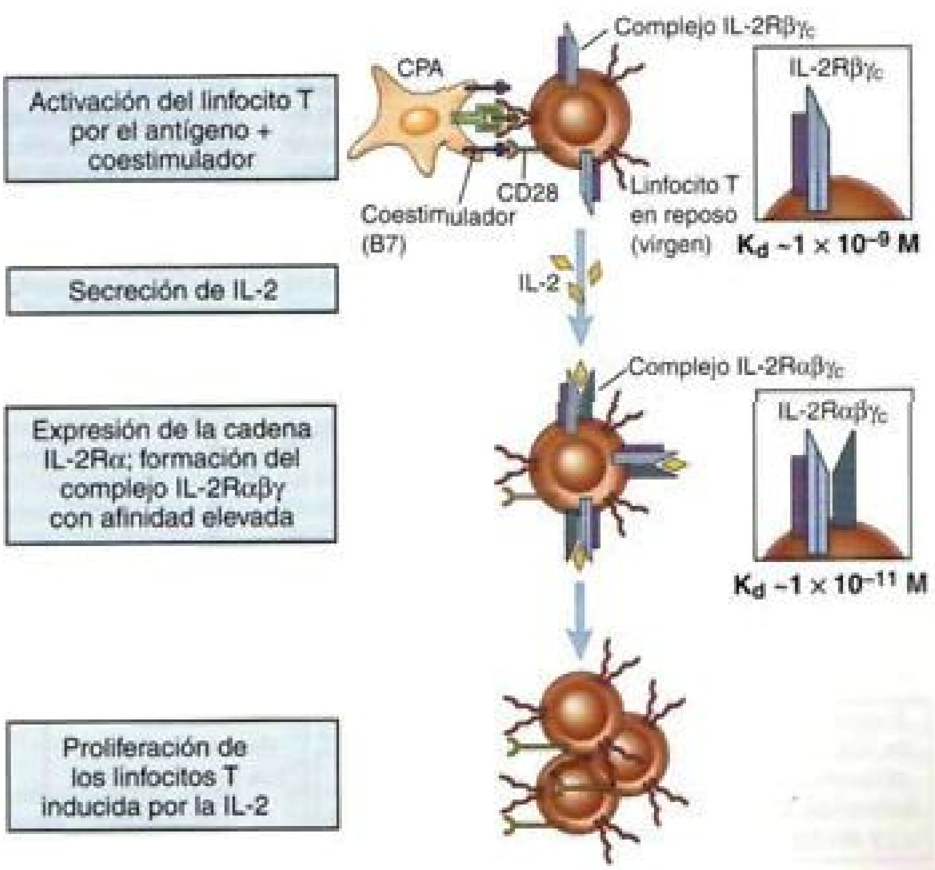

Activación del linfocito T por el antígeno + coestimulador
Secreción de IL-2
Expresión de la cadena IL-2Rα; formación del complejo IL-2Rαβγ con afinidad elevada
Proliferación de los linfocitos T inducida por la IL-2
Complejo IL-2Rβγc
CPA
CD28
Coestimulador (B7)
Linfocito T en reposo (virgen)
IL-2Rβγc
Kd ~1 × 10-9 M
IL-2
Complejo IL-2Rαβγc
IL-2Rαβγc
Kd ~1 × 10-11 M

FIGURA 2-10 Regulación de la expresión del receptor de la IL-2. Los linfocitos T (vírgenes) en reposo expresan el complejo IL-2Rβγ, que tiene una afinidad moderada por la IL-2. La activación de los linfocitos T por el antígeno, los coestimuladores y la propia IL-2 da lugar a la expresión de la cadena de IL-2Rα y a concentraciones elevadas del complejo del IL-2Rαβγ con afinidad elevada. CPA, célula presentadora de antígenos.

mulación crónica de los linfocitos T da lugar al desprendimiento del IL-2Rα, y el aumento de la concentración sérica del IL-2Rα desprendido es un marcador que se utiliza en clínica de una estimulación antigénica intensa (p. ej., rechazo agudo de un órgano trasplantado).

Acciones biológicas

La IL-2 se describió inicialmente como un factor de crecimiento de los linfocitos T, basándose en estudios *in vitro*, aunque estudios más recientes indican que *in vivo* pueden predominar otras funciones (figura 12-11).

- ***La IL-2 es necesaria para la supervivencia y tal vez para la función de los linfocitos T reguladores, que suprimen las respuestas inmunitarias frente a los antígenos propios y a otros antígenos*** (véase capítulo 11). La expresión constitutiva de los receptores de la IL-2 sobre los linfocitos T reguladores es compatible con su necesidad de IL-2 a fin de sobrevivir.
    - Estudios con ratones con inactivación génica han proporcionado datos de que la principal función no redundante de la IL-2 *in vivo* es la supresión de las respuestas de los linfocitos T. Los ratones que carecen de IL-2, IL-2Rα (CD25) o IL-2Rβ presentan linfadenopatía y autoinmunidad mediada por linfocitos T, y estos ratones carecen de linfocitos T reguladores. Estos hallazgos en ratones indican que otras citocinas pueden compartir con IL-2 la función del factor de crecimiento de los linfocitos T estimulados por el antígeno, aunque las funciones reguladoras de la IL-2 no pueden ser sustituidas por otras citocinas. Aún se debe establecer si la IL-2 resultará igual de fundamental para el mantenimiento de los linfocitos T reguladores en los seres humanos.
- ***La IL-2 estimula la supervivencia, proliferación y diferenciación de los linfocitos T activados por el antígeno.*** La IL-2 también favorece la supervivencia de los linfocitos mediante la inducción de la proteína antiapoptósica Bcl-2. La IL-2 favorece la progresión en el ciclo celular mediante la síntesis de ciclinas y alivia un bloqueo de la progresión del ciclo celular mediante la degradación de p27. Además, la IL-2 aumenta la síntesis de otras citocinas efectoras, como IFN-γ e IL-4, por los linfocitos T.
- ***La IL-2 favorece la proliferación y la diferenciación de los linfocitos NK.*** Estimula el crecimiento de los linfocitos NK y potencia su función citolítica, dando lugar a los denominados linfocitos citolíticos activados por linfocinas. Como los linfocitos NK, igual que los linfocitos T en reposo, expresan IL-2Rβγ, (pero no IL-2Rα), sólo pueden ser estimulados por concentraciones elevadas de IL-2. Como ya se ha mencionado, en los linfocitos NK el complejo βγ, está asociado a la cadena α del receptor de la IL-15, y la IL-15 actúa como factor de crecimiento de estos linfocitos.

La IL-2 actúa sobre los linfocitos B como factor de crecimiento y como estímulo para la síntesis de anticuerpos. Esta función se ha demostrado principalmente *in vitro*.

Interleucina-4

La IL-4 es el principal estímulo para la producción de anticuerpos IgE y para el desarrollo de los linfocitos T_H2 a partir de los linfocitos T cooperadores $CD4^+$. La IL-4 es la citocina característica de la subpoblación T_H2 y actúa como citocina inductora y efectora de estas células.

Estructura, síntesis y receptores

La IL-4 es un miembro de la familia de citocinas con cuatro hélices α. Las principales fuentes celulares de IL-4 son los linfocitos T $CD4^+$ de la subpoblación T_H2, así como los mastocitos activados.

El receptor de la IL-4 de las células linfáticas está formado por una cadena α de unión a la citocina que es un miembro de la familia del receptor de citocinas de tipo I, asociada a la cadena γ, que comparten otros receptores de citocinas. Este receptor IL-4Rαγ, trasluce las señales mediante la vía de Jak-STAT (Jak3 o 4-STAT6) y mediante una vía en la que participa el sustrato de respuesta a la insulina (IRS) denominado IRS-2. La IL-4 es la única citocina que activa a la proteína STAT6, que induce la transcripción de genes que explican muchas de las acciones de la IL-4, como la diferenciación de los linfocitos T_H2 y el cambio de los linfocitos B hacia la síntesis de IgE.

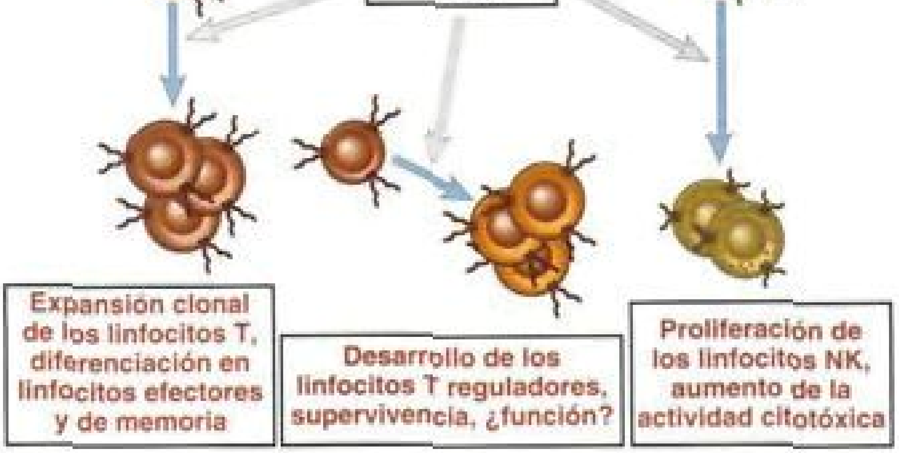

Linfocito T
Interleucina-2 (IL-2)
Linfocito NK
Expansión clonal de los linfocitos T, diferenciación en linfocitos efectores y de memoria
Desarrollo de los linfocitos T reguladores, supervivencia, ¿función?
Proliferación de los linfocitos NK, aumento de la actividad citotóxica

FIGURA 12-11 Acciones biológicas de la IL-2. La IL-2 estimula la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T y B y de los linfocitos NK. Como se señala en el texto, la IL-2 también actúa inhibiendo las respuestas inmunitarias (p. ej., contra los antígenos propios) por su efecto sobre los linfocitos T reguladores.

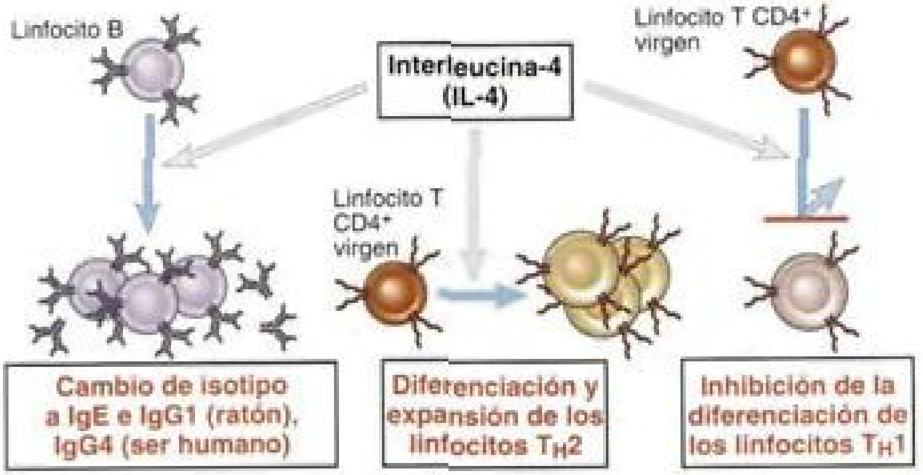

Linfocito B
Interleucina-4 (IL-4)
Linfocito T CD4⁺ virgen
Linfocito T CD4⁺ virgen
Cambio de isotipo a IgE e IgG1 (ratón), IgG4 (ser humano)
Diferenciación y expansión de los linfocitos TH2
Inhibición de la diferenciación de los linfocitos TH1

FIGURA 12-12 Acciones biológicas de la IL-4. La IL-4 estimula el cambio de isotipo de los linfocitos B a algunas clases de inmunoglobulinas, sobre todo IgE, y la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en la subpoblación T_H2. La IL-4 también inhibe la diferenciación de los linfocitos T_H1.

Acciones biológicas

Estas acciones incluyen la estimulación de la IgE y las reacciones mediadas por mastocitos/eosinófilos (figura 12-12).

- ***La IL-4 es la principal citocina que estimula el cambio de la clase de la cadena pesada de la Ig de los linfocitos B al isotipo IgE.*** Los mecanismos del cambio de la clase se han descrito en el capítulo 10. Los ratones con inactivación génica que carecen *de IL-4* tienen menos *del 10% de la con*centración normal de IgE. Los anticuerpos IgE participan en la defensa mediada por eosinófilos frente a las infecciones por helmintos o artrópodos, y esta es la principal función de los linfocitos T_H2 en la defensa del huésped. La IgE también es el principal mediador de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas), y la síntesis de IL-4 es importante para la aparición de la alergia (véase capítulo 19). La IL-4 también favorece el cambio a IgG4 (en los seres humanos, o la IgG1 homóloga en los ratones) e inhibe el cambio a los isotipos IgG2a e IgG3 en ratones, ambos estimulados por el IFN-γ. Esta es una de las varias acciones antagonistas recíprocas de la IL-4 y el IFN-γ.
- ***La IL-4 estimula el desarrollo de los linfocitos T_H2 a partir de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes y actúa como factor de crecimiento autocrino para los linfocitos T_H2 diferenciados.*** Por tanto, la IL-4 es responsable de la inducción y la expansión de esta subpoblación. Los ratones con inactivación génica que carecen de IL-4 o de STAT6 muestran una deficiencia del desarrollo y el mantenimiento de los linfocitos T_H2, incluso después de estímulos (como las in*fecciones helmínticas) que normalmente son potentes* inductores de esta subpoblación. Esta función de la IL-4 se analiza en el capítulo 13. La IL-4 también inhibe el desarrollo de los linfocitos T_H1 y T_H17 (véase capítulo 13).
- La IL-4, junto a la IL-13, contribuye a una forma alternativa de activación de los macrófagos que es diferente a la respuesta de los macrófagos al IFN-γ. Los efectos de la IL-4 sobre los macrófagos incluyen la inducción de la arginasa, que da lugar a la síntesis de colágeno, y el aumento de la expresión del receptor de manosa, que favorece la fagocitosis de los microorganismos.

Interleucina-5

La IL-5 es un activador de los eosinófilos y actúa como vínculo entre la activación de los linfocitos T y la inflamación eosinófila.

Estructura, síntesis y receptores

La IL-5 es un miembro de la familia de las citocinas de tipo I formada por un homodímero que contiene un dominio de cuatro hélices α. Se sintetiza por la subpoblación T_H2 de linfocitos T CD4⁺ y por los mastocitos activados. El receptor de la IL-5 es un heterodímero formado por una única cadena α y una cadena β común (β_c), que también forma parte de los receptores de la IL-3 y del factor estimulador de las colonias *de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). La cadena IL-5Rα* se puede unir a la IL-5 con baja afinidad, aunque no transduce señales. La cadena β_c no se une a la IL-5 en sí misma, aunque es necesaria para la unión con afinidad elevada por la cadena α, y para activar las vías de transducción de señales. La principal vía de transducción de señales inducida por la IL-5 incluye a Jak2 y STAT3.

Acciones biológicas

Las principales acciones de la IL-5 son activar a los eosinófilos maduros y estimular el crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos. Los eosinófilos activados pueden destruir a los helmintos. Los eosinófilos expresan receptores de la Fc específicos para los anticuerpos IgG e IgA y, por tanto, son capaces de unirse a los microorganismos opsonizados por la IgG o por la IgA, como los helmintos. Los ratones con inactivación génica que carecen de IL-5 tienen respuestas de eosinófilos defectuosas y son susceptibles a algunas infecciones helmínticas. La IL-5 también estimula la proliferación de los linfocitos B y la síntesis de anticuerpos IgA (véase capítulo 10).

Interleucina-13

La IL-13 es similar estructural y funcionalmente a la IL-4, y tiene una función fundamental en la defensa frente a los helmintos (véase capítulo 15) y en las enfermedades alérgicas (véase capítulo 19).

Estructura, síntesis y receptores

La IL-13 es un miembro de la familia de citocinas con cuatro hélices α, con una homología de secuencia escasa con la IL-4, pero con una estructurasimilar. Es codificada por un gen de la región del cromosoma humano 5 que incluye los genes de otras diversas citocinas importantes para las enfermedades alérgicas, como IL-4, IL-5 e IL-9. La IL-13 se sintetiza principalmente por los linfocitos T cooperadores CD4⁺

de la subpoblación T_H2, pero otros tipos celulares, como los linfocitos T $CD8^+$ y los linfocitos T NK, pueden sintetizar cantidades significativas de IL-13 durante las primeras fases de las respuestas alérgicas. Otras fuentes celulares de IL-13 son los basófilos y los eosinófilos. El receptor funcional de la IL-13 es un heterodímero de la cadena IL-4Rα y de la cadena IL-13Rα1. Este complejo se puede unir con afinidad elevada tanto a la IL-4 como a la IL-13, y explica el hecho de que la mayoría de los efectos biológicos de la IL-13 son compartidos con la IL-4. El receptor IL-4R/IL-13Rα1 se expresa en una amplia variedad de células, como linfocitos B, fagocitos mononucleares, células dendríticas, eosinófilos, basófilos, fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales bronquiales. Los linfocitos T no expresan el receptor de IL-13. La transducción de señales por el receptor IL-13R es similar a la transducción de señales por IL-4R, y supone la fosforilación mediada por Jak1 y Tyk2 de STAT6, así como de IRS2. Como el receptor de la IL-13 no incluye la cadena γ común, algunos de los fenómenos de transmisión de señales distales inducidos por la unión de la IL-4 al receptor de la IL-4 no son inducidos por la unión de la IL-4 o de la IL-13 al receptor de la IL-13. Un segundo receptor de elevada afinidad por la IL-13, denominado IL-13Rα2, no parece tener ninguna función de transducción de señales, y puede actuar como inhibidor negativo dominante o como receptor «señuelo» que bloquea los efectos de la IL-13 sobre algunos tipos celulares, incluyendo las células epiteliales bronquiales.

Acciones biológicas

La IL-13 actúa junto a la IL-4 en la producción de efectos biológicos asociados a la inflamación alérgica, que se analizan en detalle en el capítulo 19, y en la defensa frente a los parásitos. Los diferentes patrones de distribución de los receptores de la IL-4 y la IL-13, las diferencias de la transducción de señales por estos receptores y las diferencias en la inducción y la estabilidad de la IL-4 y la IL-13 probablemente contribuyen al hecho de que la IL-13 tiene efectos biológicos diferentes a los de la IL-4.

- ***La IL-13 favorece la fibrosis como parte de la fase de reparación tisular de los estados inflamatorios crónicos.*** La función fibrógena de la IL-13, que no es compartida por la IL-4, se debe a la estimulación de los fibroblastos y los macrófagos para que sinteticen colágeno, en parte induciendo la expresión de la enzima arginasa-1, y la estimulación de los macrófagos para que produzcan TGF-β, que en sí mismo favorece la fibrosis. La fibrosis inducida por la IL-13 contribuye significativamente a las alteraciones anatomopatológicas del asma crónica, las neumopatías intersticiales y las infecciones parasitarias.
- ***La IL-13 estimula la producción de moco por las células epiteliales pulmonares.*** Esta propiedad tampoco la comparte la IL-4, y también contribuye a la patogenia del asma. La secreción de moco mediada por IL-13 se debe a los efectos de las citocinas sobre la proliferación, diferenciación y función secretora de las células caliciformes epiteliales bronquiales.
- ***La IL-13 induce el cambio de la clase a IgE en los linfocitos B.*** Esta es la propiedad que comparte con la IL-4. Los ratones con inactivación génica de la IL-13 tienen menores concentraciones de IgE, aun cuando sí sinteticen IL-4.
- ***La IL-13 favorece la inflamación mediante la inducción de la expresión de moléculas de adhesión endotelial (p. ej., VCAM-1) y quimiocinas, que median la atracción de los granulocitos y monocitos hasta los tejidos.*** Los efectos proinflamatorios de la IL-13 pueden ser protectores frente a las infecciones parasitarias, y perjudiciales en el caso del asma y de otras enfermedades pulmonares.

Interferón-γ

El IFN-γ es la principal citocina activadora de los macrófagos y tiene funciones fundamentales en la inmunidad innata y la inmunidad celular adaptativa frente a los microorganismos intracelulares. El IFN-γ también es llamado IFN inmunitario o de tipo II. Aunque tiene cierta actividad antivírica, no es una citocina antivírica potente, y actúa principalmente como activador de las células efectora del sistema inmunitario.

Estructura, síntesis y receptores

El IFN-γ es una proteína homodimérica sintetizada por los linfocitos NK, los linfocitos $CD4^+$ T_H1 y los linfocitos T $CD8^+$; esta citocina característica de la subpoblación T_H1 de los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos NK secretan IFN-γ en respuesta a los ligandos activadores sobre la superficie de las células del huésped infectadas o sometidas a agresiones (véase capítulo 2) o en respuesta a la IL-12; en este contexto, el IFN-γ actúa como mediador de la inmunidad innata. En la inmunidad adaptativa, los linfocitos T sintetizan IFN-γ en respuesta al reconocimiento del antígeno, y su síntesis aumenta por la IL-12 y la IL-18. Como ya se ha mencionado previamente y se analiza con más detalle en el capítulo 13, la secuencia de las reacciones en las que participan la IL-12 y el IFN-γ es fundamental para la inmunidad celular frente a los microorganismos intracelulares.

El receptor del IFN-γ está formado por dos polipéptidos homólogos estructuralmente que pertenecen a la familia del receptor de citocinas de tipo II, denominados IFNγR1 y IFNγR2. El IFN-γ se une a IFNγR1 e IFNγR2 e induce la heterodimerización, y estas moléculas se asocian a las cinasas Jak1 y Jak2, respectivamente. La activación de estas enzimas da lugar a la fosforilación y dimerización de STAT1, la unión de los dímeros de STAT1 a las secuencias GAS de las regiones reguladoras de varios genes y a la transcripción de estos genes, como ya se ha descrito en este capítulo para los IFN de tipo I. Los genes inducidos por el IFN-γ codifican muchas moléculas diferentes que participan en la potenciación de las respuestas inmunitarias adaptativas y en la función efectora de los macrófagos, que se describen más adelante. Diferentes genes sensibles a IFN-γ son activados por STAT1 solo o por STAT1 actuando junto con otros factores de transcripción, como el factor de respuesta al IFN-1 (IRF-1) y el transactivador de la clase II, que en sí mismos son inducidos por STAT1. Los ratones con inactivación génica de STAT1 son completamente insensibles a las acciones del IFN-γ.

Acciones biológicas

Las funciones del IFN-γ son importantes en la inmunidad celular frente a los microorganismos intracelulares (figura 12-13).

- ***El IFN-γ activa a los macrófagos para que destruyan los microorganismos fagocitados.*** Junto al ligando de CD40, el IFN-γ es el método mediante el cual los linfocitos T co-

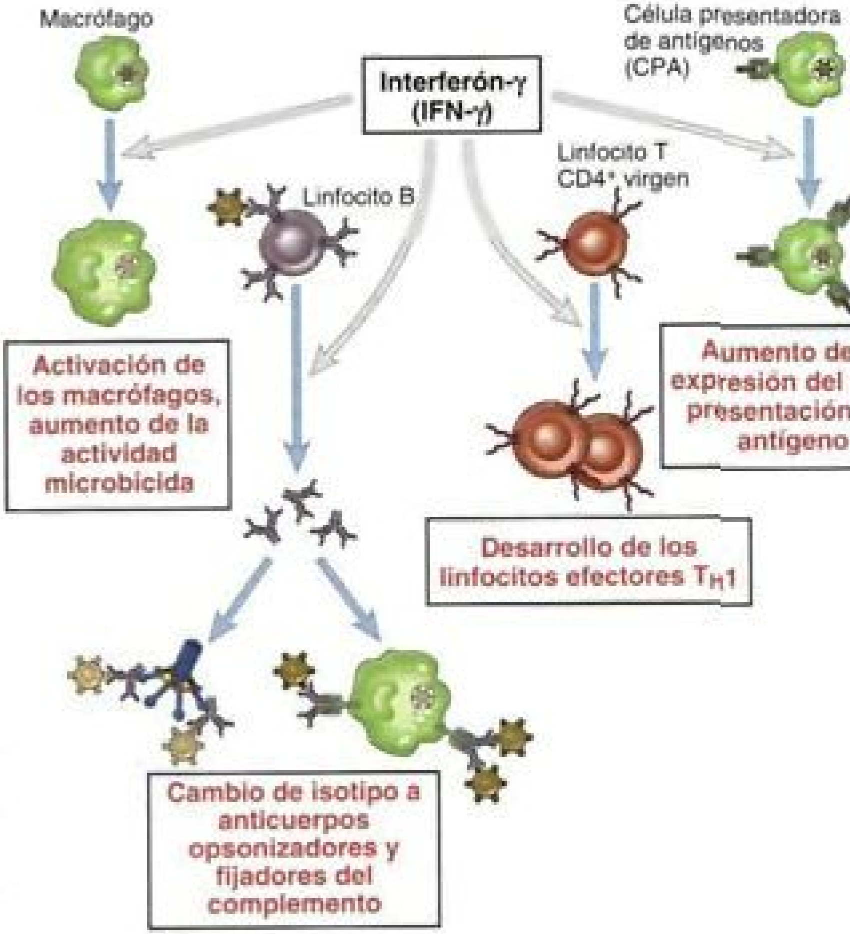

Macrófago
Interferón-γ (IFN-γ)
Célula presentadora de antígenos (CPA)
Linfocito T CD4⁺ virgen
Linfocito B
Activación de los macrófagos, aumento de la actividad microbicida
Aumento de la expresión del CPH, presentación del antígeno
Desarrollo de los linfocitos efectores T_H1
Cambio de isotipo a anticuerpos opsonizadores y fijadores del complemento

FIGURA 12-13 Acciones biológicas del IFN-γ. El IFN-γ activa a los fagocitos y las CPA e induce el cambio en los linfocitos B a algunos isotipos de inmunoglobulinas (que con frecuencia se unen al complemento y a los receptores de la Fc de los fagocitos y son diferentes a los isotipos que induce la IL-4). El efecto inductor de los linfocitos T_H1 del IFN-γ puede ser indirecto, mediado por un aumento de la síntesis de la IL-12 y de la expresión del receptor.

operadores T_H1 potencian la función de los macrófagos (véase capítulo 13), y el IFN-γ es la única forma en la que los linfocitos NK activan a los macrófagos en la inmunidad innata (véase capítulo 2). El IFN-γ potencia la función microbicida de los macrófagos estimulando la síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno y de óxido nítrico. El IFN-γ media estos efectos principalmente activando la transcripción de genes que codifican las enzimas necesarias para la generación de especies reactivas del oxígeno e intermediarios reactivos del nitrógeno. Estas enzimas son la oxidasa y la óxido nítrico sintasa inducible de los fagocitos, respectivamente. Las moléculas reactivas se sintetizan dentro de los lisosomas, y destruyen los microorganismos que están contenidos dentro de los fagolisosomas.

- ***El IFN-γ favorece la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes en la subpoblación T_H1 e inhibe la diferenciación de los linfocitos T_H2.*** El IFN-γ estimula la síntesis de un factor de transcripción denominado T-bet que promueve directamente la diferenciación de los linfocitos T_H1 (véase capítulo 13). El efecto inductor de T_H1 del IFN-γ también está mediado en parte indirectamente mediante la activación de los fagocitos mononucleares para que sinteticen IL-12, que es una importante citocina inductora de T_H1. Además, en los ratones el IFN-γ potencia la expresión de la cadena de transducción de señales del receptor de la IL-12. La inhibición por el IFN-γ de la diferenciación de los linfocitos T_H2 puede incluir la supresión mediada por T-bet de GATA-3, un factor de transcripción que es necesario para el compromiso de los linfocitos T vírgenes en el linaje T_H2 (véase capítulo 13).
- ***El IFN-γ actúa sobre los linfocitos B favoreciendo el cambio a ciertas clases de IgG, fundamentalmente IgG2a en ratones, e inhibiendo el cambio a los isotipos dependientes de IL-4, como IgE e IgG1 en ratones.*** Las subclases de IgG inducidas por IFN-γ se unen a los receptores de la Fcγ de los fagocitos y activan el complemento, y estos dos mecanismos favorecen la fagocitosis de los microorganismos opsonizados. Por tanto, el IFN-γ induce respuestas humorales que también participan en la eliminación de los microorganismos mediada por lo fagocitos, junto con los efectos activadores directos de los macrófagos de esta citocina.
- ***El IFN-γ estimula la expresión de las moléculas del CPH de las clase I y II y de coestimuladores sobre las CPA.*** El IFN-γ también estimula la síntesis de muchas proteínas que participan en el procesamiento del antígeno, incluyendo el transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP), los componentes LMP-2 y LMP-7 del proteosoma, y HLA-DM. Así, el IFN-γ potencia la presentación del antígeno asociado al CPH y amplifica la fase de reconocimiento de las respuestas inmunitarias, aumentando la expresión de los ligandos que reconocen los linfocitos T (véase capítulo 5, figura 5-10). El IFN-γ también es un activador de las células endoteliales vasculares, y potencia muchas de las acciones del TNF sobre las células endoteliales, favoreciendo la adhesión de los linfocitos T y su extravasación hasta los focos de infección.

El efecto neto de estas actividades de IFN-γ es favorecer las reacciones inflamatorias ricas en macrófagos a la vez que inhibe las reacciones ricas en eosinófilos dependientes de IgE. Los ratones con inactivación génica que carecen de IFN-γ o del receptor del IFN-γ son sensibles a las infecciones por microorganismos intracelulares, como micobacterias, debido a una activación defectuosa de los macrófagos.

Factor transformador del crecimiento-β

La principal acción del TGF-β en el sistema inmunitario es inhibir la proliferación y la activación de los linfocitos y otros leucocitos. Sin embargo, el TGF-β puede ejercer efectos antinflamatorios o proinflamatorios, dependiendo de su momento de aparición, la cantidad sintetizada y de su expresión sistémica frente a local. El TGF-β se describió como producto tumoral que favorecía la supervivencia de células en medios de cultivo semisólidos. Realmente es una familia de moléculas estrechamente relacionadas entre sí codificadas por genes diferentes, denominadas habitualmente TGF-β1, TGF-β2 y TGF-β3. Las células del sistema inmunitario sintetizan principalmente TGF-β1.

Síntesis, estructura y receptores

El TGF-β1 es una proteína homodimérica sintetizada y secretada por linfocitos T estimulados por el antígeno, fagocitos mononucleares activados por el LPS y otros muchos tipos celulares. Algunos linfocitos T reguladores sintetizan TGF-β, y las mismas células también pueden sintetizar IL-10, que, al igual que el TGF-β1, tiene actividad inmunosupresora (véase capítulo 11). El TGF-β1 se sintetiza en forma de precursor inactivo que se escinde proteolíticamente en el complejo de Golgi, y forma un homodímero. Este homodímero de TGF-β1 maduro se secreta en una forma latente asociado a otros polipéptidos, que deben ser eliminados extracelularmente mediante digestión enzimática antes de que la citocina se pueda unir a sus receptores y ejercer sus efectos biológicos. El receptor de TGF-β1 está formado por dos proteínas diferentes, la cinasa 5 similar al receptor de activina (ALK5) y el TGF-βRII, que transducen señales a través de un dominio de serina/treonina cinasa que fosforila factores de transcripción denominados Smad. Después de la unión del TGF-β 1, ALK5 fosforila a Smad2 y Smad3, que, formando un complejo con Smad4, se translocan hacia el núcleo, se unen a los promotores de genes específicos y regulan su transcripción.

Acciones biológicas

- ***El TGF-β inhibe la proliferación y las funciones receptoras de los linfocitos T y la activación de los macrófagos.*** El TGF-β también actúa sobre otras células, como los neutrófilos y las células endoteliales, contrarrestando en gran medida los efectos de las citocinas proinflamatorias. Por estas acciones, el TGF-β actúa inhibiendo las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Los ratones en los que se ha inactivado el gen del TGF-β1, o en los que se ha bloqueado selectivamente el receptor del TGF-β en los linfocitos T, presentan lesiones inflamatorias incontroladas y linfoproliferación.
- ***El TGF-β regula la diferenciación de subpoblaciones funcionalmente diferentes de linfocitos T.*** Algunos estudios en ratones indican que la diferenciación o la supervivencia de los linfocitos T reguladores depende en parte del TGF-β. Además, el TGF-β sintetizado por linfocitos T reguladores, o tal vez por células dendríticas, puede bloquear el desarrollo de la subpoblaciones T_H1 y T_H2 de linfocitos T $CD4^+$ efectores. Además, el TGF-β combinado con las citocinas que se sintetizan durante las respuestas inmunitarias innatas, como la IL-6, puede favorecer la diferenciación de una subpoblación proinflamatoria de linfocitos T $CD4^+$ que secretan IL-17. Por tanto, el TGF-β tiene efectos complejos sobre las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T.
- ***El TGF-β estimula la síntesis de anticuerpos IgA induciendo a los linfocitos B a que cambien a este isotipos.*** La IgA es el isotipo de anticuerpo necesario para la inmunidad de las mucosas (véase capítulo 14).
- ***El TGF-β regula la reparación tisular después de que desaparezcan las reacciones inmunitarias e inflamatorios locales.*** Esta función es mediada por acciones específicas del TGF-β sobre la síntesis del colágeno y la síntesis de enzimas modificadoras de la matriz por macrófagos y fibroblastos, y contribuyendo a la angiogenia.

Otras citocinas de la inmunidad adaptativa

La **linfotoxina** (LT) es una citocina sintetizada por los linfocitos T y otras células. Tiene una homología de aproximadamente el 30% con el TNF derivado de los macrófagos y tiene muchas de las mismas funciones. (Por este motivo, la LT también se denomina TNF-β.) La forma secretada de la LT (a veces denominada LTα) es un homotrímero, similar al TNF, y se une a los receptores del TNF. La LT también se expresa como proteína de membrana en la que una cadena de la forma secretada se asocia a dos subunidades de una proteína de membrana relacionada estructuralmente denominada LTβ. La forma de membrana de la LTβ se une a un receptor diferente que también pertenece a la familia del receptor de TNF.

La LT activa a las células endoteliales y los neutrófilos y, por tanto, es un mediador de la respuesta inflamatoria aguda, y constituye un vínculo entre la activación de linfocitos T y la inflamación. Estos efectos biológicos de la LT son los mismos que los del TNF, lo que es compatible con su unión a los mismos receptores. Sin embargo, como la cantidad de LT sintetizada por los linfocitos T estimulados por el antígeno es mucho menor que la cantidad de TNF sintetizada por los fagocitos mononucleares estimulados por el LPS, la LT no se detecta fácilmente en la circulación. Por tanto, la LT es habitualmente una citocina de acción local y no un mediador de lesión sistémica.

Estudios en ratones transgénicos y ratones con inactivación génica han mostrado que la LT es necesaria para el desarrollo normal de los órganos linfáticos (véase capítulo 3). Los ratones con inactivación génica que carecen de la LTβ de membrana o del receptor para la LTβ muestran diversos defectos de la formación de los ganglios linfáticos, las placas de Peyer y la pulpa blanca esplénica. En estos animales las zonas de linfocitos B de los órganos linfáticos no se desarrollan normalmente, y no se ven centros germinales en el bazo. La LT puede actuar en la organogenia linfática induciendo la síntesis de quimiocinas que favorecen la migración de los linfocitos hacia zonas particulares de los órganos linfáticos.

La **IL-17** incluye una familia de seis citocinas relacionadas estructuralmente, algunas de las cuales favorecen la lesión tisular y las enfermedades por hipersensibilidad, y otras son importantes para la defensa frente a las infecciones bacterianas. Las estructuras de las citocinas IL-17 y de sus receptores no son compartidas por otras citocinas que se han señalado en este capítulo, y las vías de transducción de señales que activan los receptores no se han caracterizado por completo todavía. Las IL-17A y F, que son los miembros mejor caracterizados de la familia, son sintetizadas por diversos tipos celulares, incluyendo una sobrepoblación de linfocitos T CD4$^+$ efectores diferentes a los linfocitos T$_H$1 y T$_H$2. La diferenciación y el mantenimiento de esta subpoblación de linfocitos T productores de IL-17 dependen del TGF-β, la IL-23 y las citocinas sintetizadas durante las reacciones inmunitarias innatas, como IL-6. Las IL-17A y F estimulan a las células endoteliales de los macrófagos para que sinteticen IL-1, TNF y diversas quimiocinas, que favorecen la atracción de los neutrófilos. La IL-17 también induce a las células a que sinteticen citocinas hematopoyéticas, que se analizan más adelante en este capítulo y que estimulan la producción de neutrófilos por la médula ósea. Se piensa que la IL-17 sintetizada por los linfocitos T es responsable de la inflamación destructiva característica de varios modelos murinos de enfermedad autoinmunitaria. También se sospecha la participación de la IL-17 en la enfermedad inflamatoria intestinal humana.

La **IL-21** es una citocina de tipo I sintetizada por los linfocitos T CD4$^+$ activados que tiene una amplia variedad de efectos sobre los linfocitos B y T y sobre los linfocitos NK. El receptor de la IL-21 es un receptor de la familia de tipo I que incluye la subunidad de la cadena γ común, y activa una vía de transducción de señales que incluye a Jak1, Jak2, STAT1 y STAT3. Los efectos de la IL-21 son con frecuencia sinérgicos a los de otras citocinas o los modulan, aunque no parecen ser esenciales para las respuestas inmunitarias. Algunos de los principales efectos de la IL-21 incluyen la estimulación o la proliferación y la potenciación de la función efectora de los linfocitos T CD8$^+$, la potenciación del cambio de la clase y la síntesis de Ig por los linfocitos B, y la inducción de la diferenciación y la potenciación de la función efectora de los linfocitos NK.

Se han descrito otras diversas citocinas derivadas de los linfocitos T, aunque no están claras sus funciones fisiológicas. La IL-16 es una citocina derivada de los linfocitos T que actúa como quimiotáctica específico de eosinófilos. Sin embargo, parece derivar de un fragmento de una proteína intracelular, y se desconoce si se secreta en condiciones fisiológicas. La IL-25 es homóloga a la IL-17, pero se secreta por los linfocitos T$_H$2 y estimula la síntesis de otras citocinas de los linfocitos T$_H$2, como IL-4, IL-5 e IL-13. El factor de inhibición de la migración (MIF) es una sustancia derivada de los linfocitos T que inmoviliza a los fagocitos mononucleares, y este efecto podría hacer que estas células quedaran retenidas en los focos inflamatorios. Esta fue la primera actividad de citocinas que se describió, pero ha sido difícil purificar y caracterizar bioquímicamente una citocina con esta función.

El **factor activador de los linfocitos B que pertenece a la familia del TNF** (**BAFF**) y **un ligando inductor de la proliferación** (**APRIL**) son dos miembros estrechamente relacionados de la familia del TNF de citocinas que tienen efectos importantes sobre la supervivencia de los linfocitos B y, por tanto, sobre la inmunidad humoral. BAFF se expresa como proteína unida a la membrana y como proteína secretada, mientras que APRIL es principalmente una proteína secretada. Diversos tipos de células sintetizan BAFF, como neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, células dendríticas foliculares y linfocitos T activados. APRIL es sintetizado principalmente por monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T activados. La expresión de BAFF y APRIL se activa por varias citocinas proinflamatorias. Tanto BAFF como APRIL se unen a los receptores de la familia del receptor del TNF, el activador transmembranario que interactúa con CAML (TACI) y el antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA). BAFF, pero no APRIL, también se une a otro miembro de la familia del receptor del TNF denominado receptor de BAFF (BAFF-R o BR3). Estos receptores transducen señales que dan lugar a la activación de la proteína antiapoptósica Bcl-2 y a la activación de NF-κB. Cada unos de estos receptores media diferentes funciones durante el desarrollo, la activación y la diferenciación de los linfocitos B. BAFF-R es necesario para la supervivencia de los linfocitos B foliculares maduros y facilita la diferenciación de los linfocitos B de la zona marginal. TACI es necesario para el cambio de la clase, particularmente a los isotipos de IgA e IgG, y media la inducción de la AID cuando se produce el cambio de isotipo independiente de los linfocitos T en las respuestas frente a algunos antígenos polisacáridos. BCMA es necesario para la supervivencia de las células plasmáticas de vida prolongada en la médula ósea.

Aparte de sus funciones en la supervivencia, la diferenciación y la activación de los linfocitos B, las citocinas de la familia BAFF y sus receptores son importantes desde el punto de vista de la enfermedad. Algunos pacientes con deficiencia selectiva de IgA y con inmunodeficiencia variable común tienen mutaciones de TACI (véase capítulo 20). El aumento de la secreción de BAFF puede permitir la supervivencia de los linfocitos B anérgicos, y se ve aumento de la concentración de BAFF en pacientes con trastornos autoinmunitarios humorales como el lupus eritematoso sistémico. TACI, BCMA y BAFF-R también se expresan en algunos tumores del linaje B, y pueden contribuir a sus características de crecimiento malignas.

Función de las citocinas de los linfocitos T en las respuestas inmunitarias adaptativas especializadas

Las citocinas de la inmunidad adaptativa son fundamentales para el desarrollo de las respuestas inmunitarias y para la activación de las células efectoras que tienen como misión la eliminación de los microorganismos y de otros antígenos. En el capítulo 1 se ha mencionado una característica cardinal de la inmunidad adaptativa, que las respuestas están especializadas para eliminar diferentes tipos de microbios. Mucha de esta especialización se debe a las acciones de las citocinas, que pueden sintetizarse por subpoblaciones de linfocitos T cooperadores. Diferentes tipos de microorganismos estimulan a los linfocitos T CD4$^+$ vírgenes para que se diferencien en linfocitos efectores que producen distintos conjuntos de citocinas que realizan diferentes funciones. La subpoblaciones mejor definidas son los linfocitos T$_H$1 y T$_H$2, que ya se han mencionado previamente. En el capítulo 13 se describirán las propiedades las funciones de estas subpoblaciones, cuando se analicen los mecanismos efectores de la inmunidad celular. Muchos microorganismos intracelulares (bacterias y virus) inducen la aparición de linfocitos T$_H$1, que producen IFN-γ, la citocina que activa a los fagocitos para que destruyan los microorganismos intracelulares y que estimula la síntesis de anticuerpos opsonizadores que favorecen una fagocitosis adicional. Por el contrario, los parásitos helmínticos estimulan la aparición de linfocitos T_H2, que sintetizan IL-4 e IL-5. La IL-4 potencia la síntesis de anticuerpos IgE específicos del helminto y la IL-5 activa a los eosinófilos, y ambas contribuyen a la destrucción de los parásitos. En otros capítulos se analizan las funciones de estas y otras citocinas en diferentes fases de las respuestas inmunitarias adaptativas.

CITOCINAS QUE ESTIMULAN LA HEMATOPOYESIS

Las citocinas son necesarias para la hematopoyesis normal en la médula ósea y el ajuste fino de la función de la médula ósea en respuesta a la necesidad de leucocitos. Varias de las citocinas que se generan durante las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas estimulan el crecimiento y la diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. Por tanto, las reacciones inmunitarias e inflamatorias, que consumen leucocitos, también activan la producción de nuevos leucocitos.

Los leucocitos maduros se originan en células progenitoras pluripotenciales mediante el compromiso en un linaje particular (diferenciación) y la expansión progresiva de la progenie (figura 12-14). La diferenciación y la expansión de las células progenitoras de la médula ósea son estimuladas por citocinas, que se denominan **factores estimuladores de las colonias** (CSF), porque con frecuencia se analiza su capacidad de estimular la formación de colonias celulares en cultivos de médula ósea. Bajo la influencia de los CSF, estas colonias adquieren características de linajes celulares específicos (p. ej., granulocitos, fagocitos mononucleares o linfocitos). Los nombres que se asignan a los CSF reflejan los tipos de colonias que se originan en estos análisis. En esta sección se van a abordar las citocinas que son importantes para la aparición de los linfocitos (tabla 12-6).

Factor de células progenitoras (ligando de c-Kit)

Las células progenitoras pluripotenciales expresan un receptor de membrana con actividad tirosina cinásica que es el producto proteínico del protoncogén celular *c-kit*. La citocina que interactúa con este receptor se denomina ligando de c-Kit, o factor de las células progenitoras, porque actúa sobre las células progenitoras inmaduras. Por tanto, c-kit también se denomina receptor del factor de las células

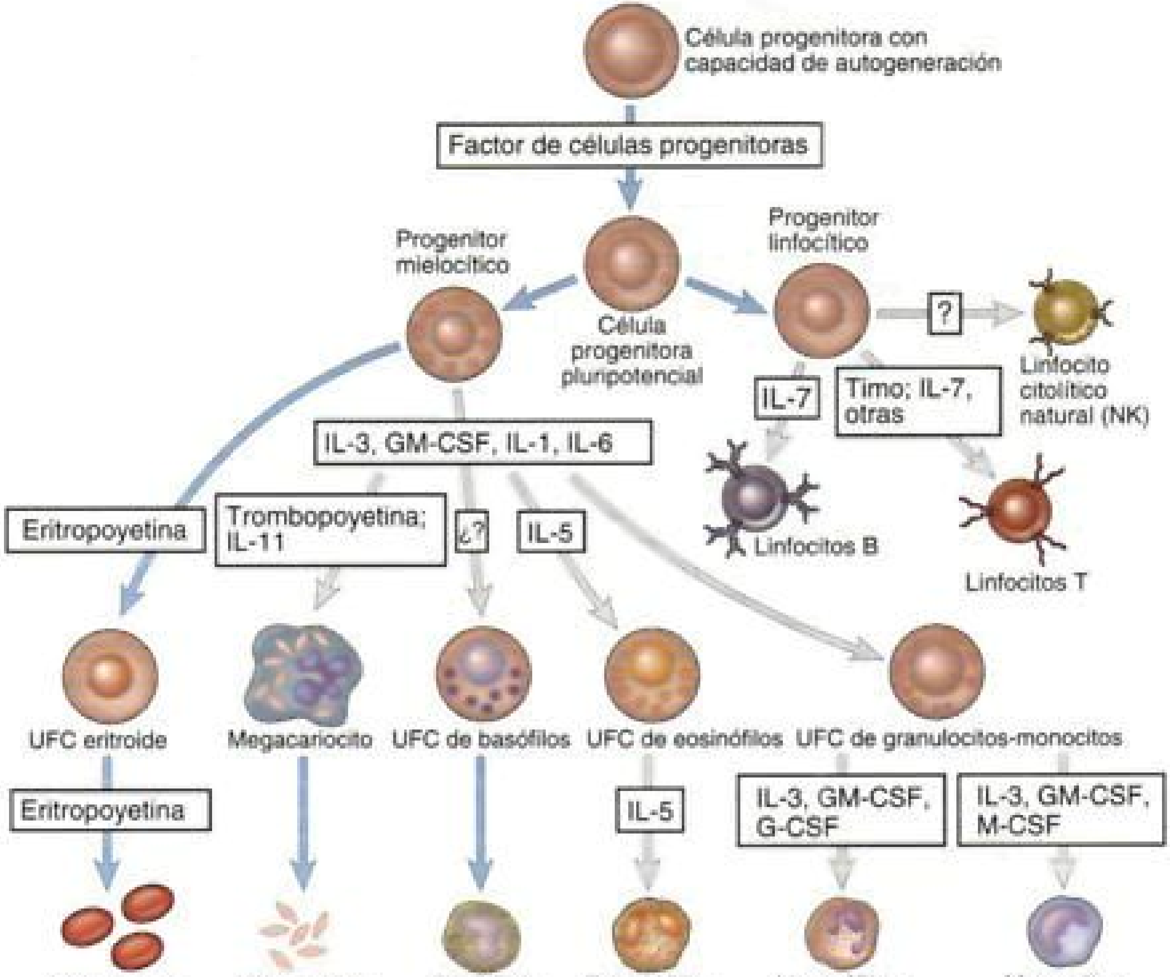

Célula progenitora con capacidad de autogeneración
Factor de células progenitoras
Progenitor mielocítico
Célula progenitora pluripotencial
Progenitor linfocítico
?
Linfocito citolítico natural (NK)
IL-7
Timo; IL-7, otras
IL-3, GM-CSF, IL-1, IL-6
Linfocitos B
Linfocitos T
Eritropoyetina
Trombopoyetina; IL-11
¿?
IL-5
UFC eritroide
Megacariocito
UFC de basófilos
UFC de eosinófilos
UFC de granulocitos-monocitos
Eritropoyetina
IL-5
IL-3, GM-CSF, G-CSF
IL-3, GM-CSF, M-CSF
Eritrocitos
Plaquetas
Basófilos
Eosinófilos
Neutrófilos
Monocitos

FIGURA 12-14 Funciones de las citocinas en la hematopoyesis. Diferentes citocinas estimulan el crecimiento y la maduración de diferentes linajes de células de la sangre. UFC, unidad formadora de colonias.

Tabla 12-6. Citocinas hematopoyéticas

Citocinas	Tamaño (kD)	Principales orígenes celulares	Principales dianas celulares	Principales poblaciones celulares inducidas
Factor de las células progenitoras (ligando de c-Kit)	24 kD	Células del estroma de la médula ósea	Células progenitoras pluripotenciales	Todas
Interleucina-7 (IL-7)	25 kD	Fibroblastos, células del estroma de la médula ósea	Progenitores linfocíticos inmaduros	Linfocitos B y T
Interleucina-3 (IL-3)	20-26 kD	Linfocitos T	Progenitores inmaduros	Todas
CSF de granulocitos-monocitos (GM-CSF)	18-22 kD	Linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos	Progenitores inmaduros y comprometidos, macrófagos inmaduros	Granulocitos y monocitos, actividad de los macrófagos
CSF de monocitos (M-CSF)	Dímero de 70-90 kD; subunidades de 40 kD	Macrófagos, células endoteliales, células de la médula ósea, fibroblastos	Progenitores comprometidos	Monocitos
CSF de neutrófilos (G-CSF)	19 kD	Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales	Progenitores comprometidos	Granulocitos

Abreviaturas: CSF, factor estimulador de las colonias; kD, kilodalton.

progenitoras. El factor de las células progenitoras se sintetiza por las células del estroma de la médula ósea como proteína transmembranaria o como proteína secretada, ambas producidas por el mismo gen mediante empalme alternativo del ARN. Se piensa que el factor de las células progenitoras es necesario para hacer que las células progenitoras de la médula ósea sean sensibles a otros CSF, aunque en sí mismo no produce formación de colonias. También puede participar en el mantenimiento de la viabilidad y de la capacidad proliferativa de los linfocitos T inmaduros en el timo y de los mastocitos en los tejidos mucosos. La forma soluble del factor de las células progenitoras falta en una cepa de ratones mutada denominada «*steel*». El ratón «*steel*» tiene defectos en la producción de mastocitos, pero no de la mayoría de los demás linajes, lo que indica que la forma membranaria del factor es más importante que las formas solubles para la estimulación de las células progenitoras para que maduren en diversos linajes hematopoyéticos. La eliminación de ambas formas del factor de las células troncales mediante inactivación génica es mortal.

Interleucina-7

La IL-7 es una citocina de la familia de tipo I con cuatro hélices α secretada por las células del estroma de muchos tejidos que estimula la supervivencia y la expansión de los precursores inmaduros comprometidos a los linajes de los linfocitos B y T (véase capítulo 7). El receptor de la IL-7 está formado por una única cadena α de unión a la IL-7 asociada a la cadena γ_c que ya se ha descrito en este capítulo como parte de los receptores de IL-2, IL-4 e IL-15. Los ratones con inactivación génica que carecen de IL-7 o de la cadena α del receptor de la IL-7 o de su cinasa asociada Jak3 son linfopénicos, *con una disminución del número de linfocitos T y B.* Los ratones con inactivación génica que carecen de γ_c y los seres humanos con mutaciones de γ_c muestran defectos de la maduración de los linfocitos; la enfermedad humana se denomina **inmunodeficiencia combinada grave asociada al cromosoma X** (véase capítulo 20). La IL-7 también es esencial para la supervivencia de los linfocitos T vírgenes maduros y de los linfocitos de memoria, especialmente los linfocitos $CD4^+$ de memoria, y ambos expresan concentraciones elevadas del receptor de la IL-7.

Interleucina-3

La **IL-3**, también conocida como factor estimulador de colonias de múltiples linajes (multi-CSF), es un producto de los linfocitos T $CD4^+$ que actúa sobre los progenitores inmaduros de la médula ósea y favorece la expansión de células que se diferencian en todos los tipos conocidos de células hematopoyéticas maduras. La IL-3 es un miembro de la familia de citocinas con cuatro hélices α. En los seres humanos, el receptor de la IL-3 está formado por un componente de *unión a la citocina que es un miembro de la familia del receptor* de citocinas de tipo I y una subunidad de transducción de señales que es compartida con los receptores de la IL-5 y del GM-CSF. En el ratón, la subunidad de transducción de señales del receptor de la IL-3 es única. La transducción de señales en ambas especies implica a una vía de Jak-STAT. La mayoría de los análisis funcionales de la IL-3 se ha realizado en ratones. Además de su efecto sobre múltiples linajes celulares, la IL-3 favorece el crecimiento y desarrollo de los mastocitos a partir de progenitores derivados de la médula ósea, una acción que es estimulada por la IL-4. Sin embargo, la inactivación del gen del receptor de la IL-3 en los ratones no produce un deterioro observable de la hematopoyesis. La IL-3 humana se ha identificado mediante la clonación del ADNc de una molécula homóloga a la IL-3 murina, aunque ha sido difícil establecer la función de esta citocina en la hematopoyesis en los seres humanos. De hecho, muchas acciones atribuidas a la IL-3 murina parecen ser realizadas por el GM-CSF humano.

Otras citocinas hematopoyéticas

El GM-CSF, el factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF) y el factor estimulador de las colonias de neutrófilos (G-CSF) son citocinas sintetizadas por linfocitos T activados, macrófagos, células endoteliales y células del estroma de la médula ósea que actúan sobre los progenitores de médula ósea para aumentar la producción de varios leucocitos. El GM-CSF favorece la maduración de las células de la médula ósea en células dendríticas y monocitos. El G-CSF es sintetizado en los focos de infección y actúa como hormona endocrina para movilizar neutrófilos desde la médula para sustituir a los que se consumen en las reacciones inflamatorias. Se utilizan GM-CSF y G-CSF biotecnológicos para estimular la recuperación de la médula ósea después de la quimioterapia antineoplásica y del trasplante de médula ósea. Estas son algunas de las aplicaciones clínicas de mayor éxito de las citocinas.

La **eritropoyetina (Epo)** es un miembro de la familia de proteínas de las citocinas de tipo I, sintetizada principalmente en el riñón en respuesta a una presión parcial de oxígeno baja. Su principal efecto biológico es favorecer la producción de eritrocitos a partir de células progenitoras eritroides ya comprometidas. La Epo se une a un receptor de citocinas de tipo I, que transduce señales a través de las vías de Jak2-STAT5 y de la PI-3 cinasa Akt. El receptor de la Epo se expresa ampliamente en muchos tejidos, y además de su función en la producción de eritrocitos, la Epo participa en las respuestas angiógenas fisiológicas en el embrión en desarrollo, en el útero y en la curación de las heridas. La Epo también parece contribuir a la angiogenia patológica en la retina y en los tumores. La Epo humana biotecnológico se utiliza con frecuencia para el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal crónica.

La **IL-9** es una citocina de linfocitos T y de algunos progenitores de los mastocitos derivados de la médula ósea. La IL-9 utiliza la subunidad de transducción de señales de la cadena γ_c y una vía de Jak-STAT. Se desconoce su función fisiológica.

La **IL-11** se sintetiza por las células del estroma de la médula ósea. Utiliza la misma subunidad de transducción de señales gp130 que utiliza la IL-6 y transduce las señales a través de una vía de Jak-STAT. Estimula la megacariocitopoyesis y se utiliza en clínica para tratar a los pacientes con deficiencias plaquetarias debidas a la quimioterapia antineoplásica.

RESUMEN

- Las citocinas son una familia de proteínas que median muchas de las respuestas de la inmunidad innata y adaptativa. Las mismas citocinas pueden ser sintetizadas por muchos tipos celulares, y citocinas individuales con frecuencia actúan sobre diversos tipos celulares. Las citocinas se sintetizan en respuesta a estímulos inflamatorios o antigénicos y habitualmente actúan localmente, de manera autocrina o paracrina, uniéndose a receptores con afinidad elevada en las células diana. Algunas citocinas se pueden sintetizar en cantidades suficientes para que circulen y ejerzan acciones endocrinas. Para muchos tipos celulares las citocinas actúan como factores de crecimiento.

- Las citocinas median sus acciones uniéndose con elevada afinidad a receptores, que pertenecen a un número escaso de familias estructurales. La mayoría de los receptores contiene dos o más unidades, y algunas subunidades son compartidas entre diferentes receptores. Los receptores de citocinas activan varias vías de transducción de señales especializadas, como las vías de Jak-STAT (receptores de tipo I y de tipo II), las vías de TIR/IRAK (receptores de la familia de la IL-1) y las vías de TRAF (receptores de la familia del TNF).

- Las citocinas que median la inmunidad innata son sintetizadas principalmente por los macrófagos activados e incluyen las siguientes: el TNF y la IL-1 son mediadores de las reacciones inflamatorias aguda frente a los microorganismos; las quimiocinas atraen leucocitos hasta los focos de inflamación; la IL-12 y la IL-18 estimulan la síntesis de la citocina activadora de los macrófagos IFN-γ; los IFN de tipo I son citocinas antivíricas; la IL-10 es inhibidora de los macrófagos y de las células dendríticas; la IL-23 y la IL-27 regulan las respuestas inflamatorias dependientes de los linfocitos T. Estas citocinas participan en las respuestas inmunitarias innatas frente a diferentes clases de microorganismos, y algunas (IL-12, IL-18, IL-23, IL-27) modifican las respuestas inmunitarias adaptativas que se producen después de la respuesta inmunitaria innata.

- Las citocinas que median y regulan las respuestas inmunitarias adaptativas son sintetizadas principalmente por linfocitos T estimulados por el antígeno, e incluyen las siguientes: la IL-2 es un factor de crecimiento de los linfocitos T y es un regulador esencial de las respuestas de los linfocitos T; la IL-4 estimula la síntesis de IgE y la formación de linfocitos T_H2 a partir de los linfocitos T cooperadores vírgenes; la IL-5 activa a los eosinófilos; la IL-13 favorece la síntesis de IgE, la secreción de moco y la fibrosis tisular en el contexto de las enfermedades alérgicas y las infecciones parasitarias; el IFN-γ es un activador de los macrófagos y contribuye a la diferenciación de los linfocitos T cooperadores productores de IFN-γ, y el TGF-β inhibe la proliferación de los linfocitos T y la activación de los leucocitos.

- Los CSF incluyen citocinas sintetizadas por células del estroma de la médula ósea, linfocitos T y otras células, y estimulan el crecimiento de los progenitores de la médula ósea, proporcionando de esta forma una fuente de leucocitos inflamatorios adicionales. Varios de ellos (p. ej., el factor de las células progenitoras y la IL-7) tienen funciones importantes en la linfopoyesis.

- Las citocinas tienen muchas funciones críticas para la defensa del huésped frente a los patógenos y proporcionan vínculos entre la inmunidad innata y adaptativa. Las citocinas contribuyen a la especialización de las respuestas inmunitarias activando diferentes tipos de células efectoras. Las citocinas también regulan la magnitud y la naturaleza de las respuestas inmunitarias, influyendo en el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos. Finalmente, las citocinas proporcionan importantes mecanismos de amplificación que permiten que pequeños números de linfocitos específicos para cualquier antígeno dado activen diversos mecanismos efectores para eliminar el antígeno.

- La producción o la acción excesivas de las citocinas pueden producir consecuencias patológicas. La administración de citocinas o de sus inhibidores es un posible método para modificar las respuestas biológicas asociadas a las enfermedades inmunitarias inflamatorias.

Bibliografía seleccionada

Alexander WS, and DJ Hilton. The role of suppressors of cytokine signaling in regulation of the immune response. Annual Review of Immunology 22:503–529, 2004.

Brombacher F, RA Kastelein, and G Alber. Novel IL-12 family members shed light on the orchestration of Th1 responses. Trends in Immunology 24:207–212, 2003.

Charo IF, and RM Ransohoff. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. New England Journal of Medicine 354:610–621, 2006.

Hoffman SR, R Ettinger, YJ Zhou, M Gadina, P Lipsky, R Siegel, F Candotti, and JJ O'Shea. Cytokines and their role in lymphoid development, differentiation, and homeostasis. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2:495–506, 2002.

Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27. Cytokines with divergent functions. Nature Reviews Immunology 5:521–531, 2005.

Li MO, YY Wan, S Sanjabi, A-KL Robertson, and RA Flavell. Transforming growth factor-b regulation of immune responses. Annual Review of Immunology 24:99–146, 2006.

Locksley RM, N Killeen, and MJ Lenardo. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell 104:487–501, 2001.

Ma A, R Koka, and P Burkett. Diverse functions of IL-2, IL-15, and IL-7 in lymphoid homeostasis. Annual Review of Immunology 24:657–679, 2006.

Malek TR, and AL Bayer. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2. Nature Reviews Immunology 4:665–674, 2004.

Moore KW, R de W Malefyt, RL Coffman, and A O'Garra. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annual Review of Immunology 19:683–765, 2001.

Moser B, M Wolf, A Walz, and P Loetscher. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. Trends in Immunology 25:75–84, 2004.

Naka T, M Fujimoto, H Tsutsui, and A Yoshimura. Negative regulation of cytokine and TLR signalings by SOCS and others. Advances in Immunology 87:61–122, 2005.

Nelson BH, and DM Willerford. Biology of the interleukin-2 receptor. Advances in Immunology 70:1–81, 1998.

Petska S, CD Krause, D Sarkaz, MR Walter, Y Shi, and PB Fisher. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. Annual Review of Immunology 22:929–979, 2004.

Platanias LC. Mechanisms of type-I and type-II interferon-mediated signaling. Nature Reviews Immunology 5:375–386, 2005.

Rot A, and UH von Andrian. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokinese grammar for immune cells. Annual Review of Immunology 22:891–928, 2004.

Schluns KS, and L Lefrancois. Cytokine control of memory T cell development and survival. Nature Reviews Immunology 3:269–279, 2003.

Shuai K, and B Liu. Regulation of gene-activation pathways by PIAS proteins in the immune system. Nature Reviews Immunology 5:593–605, 2005.

Stark GR, IM Kerr, BR Williams, RH Silverman, and RD Schreiber. How cells respond to interferons. Annual Review of Biochemistry 67:227–264, 1998.

Sugamura KH, H Asao, M Kondo, N Tanaka, N Ishii, K Ohbo, M Nakamura, and T Takeshita. The interleukin-2 receptor g chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. Annual Review of Immunology 14:179–205, 1996.

Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. Nature Reviews Immunology 3:133–146, 2003.

Wajant H, K Pfizenmaier, and P Scheurich. Tumor necrosis factor signaling. Cell Death and Differentiation 10:45–65, 2003.

Waldmann TA. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. Nature Reviews Immunology 6(8):595–601, 2006.

Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. Immunological Reviews 202:175–190, 2004.

Wynn TA. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. Nature Reviews Immunology 4:583–594, 2004.

Yasukawa H, A Sasaki, and A Yoshimura. Negative regulation of cytokine signaling pathways. Annual Review of Immunology 18:143–164, 2000.

Zlotnik A, and O Yoshie. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. Immunity 12:121–127, 2001.

Capítulo 13

MECANISMOS EFECTORES DE LA INMUNIDAD CELULAR

Tipos de reacciones inmunitarias celulares, 303

Linfocitos T CD4$^+$ efectores, 304
  Subpoblaciones T_H1 y T_H2 de los linfocitos T CD4$^+$, 305
  Respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T_H1, 309
  Respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T_H2, 314
  Subpoblación T_H17 de los linfocitos T CD4$^+$, 315

Linfocitos T CD8$^+$ efectores: linfocitos T citotóxicos, 315
  Citotoxicidad mediada por los LTC, 315

Linfocitos T de memoria, 319

Resumen, 319

La inmunidad celular (IC) es la función efectora de los linfocitos T y actúa como mecanismo de defensa frente a los microorganismos que sobreviven y se replican dentro de los fagocitos y de células no fagocíticas. Históricamente los inmunólogos han dividido la inmunidad adaptativa en inmunidad humoral, que se puede transferir de forma adoptiva desde un donante inmunizado hasta un huésped virgen mediante anticuerpos en ausencia de células, e IC, que se puede transferir adoptivamente sólo mediante linfocitos T viables. La fase efectora de la inmunidad humoral se activa por el reconoci*miento del antígeno por anticuerpos secretados; por tanto,* la inmunidad humoral neutraliza y elimina los microorganismos extracelulares y las toxinas que son accesibles a los anticuerpos, pero no es eficaz frente a los microorganismos del interior de las células infectadas. Por el contrario, en la IC la fase efectora se inicia por el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T. Los linfocitos T reconocen antígenos proteínicos de microorganismos intracelulares que son presentados sobre las superficies de las células infectadas como péptidos unidos a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) propia. *Los defectos de la IC dan lugar a un aumento* de la susceptibilidad a la infección por virus y bacterias intracelulares. Las reacciones mediadas por linfocitos T también son importantes en el rechazo del aloinjerto (véase capítulo 16), la inmunidad antitumoral (véase capítulo 17) y la autoinmunidad (véase capítulo 18). En este capítulo se analizan las propiedades de los linfocitos T efectores y los mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias celulares. La presentación del antígeno a los linfocitos T y el proceso de activación de los linfocitos T se describen en los capítulos 6, 7 y 9.

TIPOS DE REACCIONES INMUNITARIAS CELULARES

Diferentes tipos de microorganismos desencadenan diferentes respuestas protectoras de los linfocitos T.

- ***La respuesta inmunitaria adaptativa frente a los microorganismos que residen dentro de los fagosomas de los fagocitos está mediada por los linfocitos T CD4$^+$ efectores, denominados linfocitos T_H1, que reconocen los antígenos microbianos y activan a los fagocitos para que destruyan los microorganismos ingeridos*** (figura 13-1A). Los fagocitos son las principales células de la defensa del huésped en las primeras fases después de la infección, es decir, durante las respuestas inmunitarias innatas (véase capítulo 2). La función de los fagocitos es ingerir y matar microorganismos. Muchos microorganismos han desarrollado mecanismos que les permiten sobrevivir e incluso replicarse dentro de los fagocitos, por lo que la inmunidad innata es incapaz de erradicar las infecciones por estos microorganismos. En estas situaciones, la IC actúa estimulando las acciones microbicidas de los fagocitos y eliminando de esta manera los microorganismos. En la IC frente a los microorganismos fagocitados, la especificidad de la respuesta se debe a los linfocitos T, aunque la función efectora real, es decir, la muerte de los microorganismos, está mediada por los fagocitos. Esta cooperación de los linfocitos T con los fagocitos ilustra un vínculo importante entre la inmunidad adaptativa y la innata: por medio de la secreción de citocinas, los linfocitos T estimulan la función y centran la actividad de las células efectoras inespecíficas de la inmunidad innata (fagocitos), convirtiendo de esta forma a estas células en agentes de la inmunidad adaptativa.

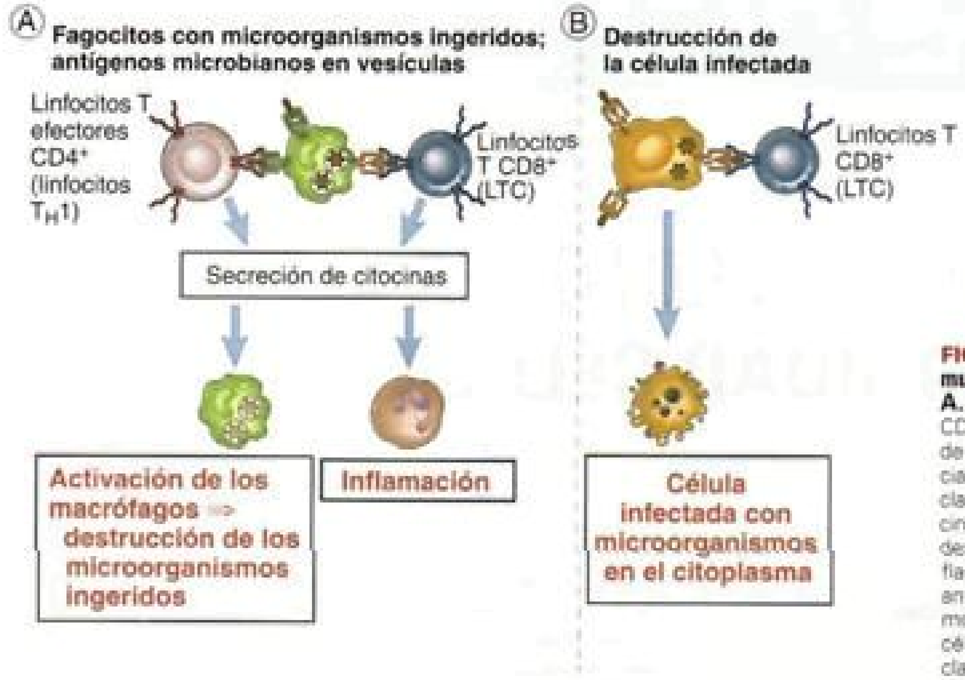

A
Fagocitos con microorganismos ingeridos; antígenos microbianos en vesículas
Linfocitos T efectores $CD4^+$ (linfocitos T_H1)
Linfocitos T $CD8^+$ (LTC)
Secreción de citocinas
Activación de los macrófagos ⇒ destrucción de los microorganismos ingeridos
Inflamación
B
Destrucción de la célula infectada
Linfocitos T $CD8^+$ (LTC)
Célula infectada con microorganismos en el citoplasma

FIGURA 13-1 Tipos de reacciones inmunitarias mediadas por los linfocitos T. **A.** Los linfocitos $CD4^+$ T_H1 y los linfocitos T $CD8^+$ reconocen los antígenos peptídicos de los microorganismos fagocitados asociados al CPH de la clase II o al CPH de la clase I, respectivamente, y sintetizan citocinas que activan a los fagocitos para que destruyan a los microbios y estimulan la inflamación. **B.** Los LTC $CD8^+$ reconocen los antígenos peptídicos de los microorganismos que residen en el citoplasma de las células infectadas asociados al CPH de la clase I, y destruyen las células.

- La hipótesis fundamental de que los linfocitos T son responsables del reconocimiento específico de los microorganismos, pero de que los fagocitos destruyen realmente a los microorganismos en muchas respuestas inmunitarias celulares, se estableció con la descripción original de la IC frente a la bacteria intracelular *Listeria monocytogenes*. En la década de los cincuenta, George Mackaness mostró que los ratones infectados con una dosis baja de *Listeria* estaban protegidos de la provocación con dosis mayores, mortales. La protección se podía transferir a animales vírgenes mediante linfocitos (que posteriormente se mostró que eran linfocitos T) procedentes de los ratones infectados, pero no con el suero. *In vitro* las bacterias eran destruidas no por los linfocitos T de los animales inmunes, sino por los macrófagos activados, lo que ponía de relieve la función fundamental de los macrófagos en la ejecución de la función efectora (figura 13-2).

- ***La respuesta inmunitaria adaptativa frente a los microorganismos que infectan y se replican en el citoplasma de diversos tipos celulares, incluyendo células no fagocíticas, está mediada por linfocitos T citotóxicos (LTC) $CD8^+$, que destruyen las células infectadas y eliminan los reservorios de la infección*** (figura 13-1B). Los LTC son el principal mecanismo de defensa frente a los microorganismos que infectan diversos tipos celulares y se replican en el interior de las células. Si las células infectadas carecen de la capacidad de destruir microbios, la infección se puede erradicar sólo destruyendo estas células. La muerte mediada por los LTC también es un mecanismo para eliminar los microorganismos que son captados por los fagocitos pero que escapan desde los fagosomas hasta el citosol, donde no son susceptibles a las actividades microbicidas de los fagocitos.
- La activación de los macrófagos y la inflamación dependientes de los linfocitos T pueden lesionar los tejidos normales. Esta reacción se denomina **hipersensibilidad retardada (HSR)**, donde el término *hipersensibilidad* se refiere a la lesión hística producida por una respuesta inmunitaria. La HSR es un acompañamiento frecuente de la IC protectora frente a los microorganismos y es la causa de buena parte de las alteraciones anatomopatológicas asociadas a algunos tipos de infección (véase capítulo 15). La HSR es también el mecanismo de la lesión hística en varias enfermedades autoinmunitarias (véase capítulo 18).
- ***La respuesta inmunitaria adaptativa frente a los parásitos helmínticos está mediada por los linfocitos T_H2***, que estimulan la síntesis del anticuerpo inmunoglobulina E (IgE) y activan a los eosinófilos y mastocitos para que destruyan a los helmintos. Las reacciones inmunitarias mediadas por T_H2 se caracterizan por una inflamación rica en eosinófilos.
- El sistema inmunitario innato también tiene un brazo celular, mediado por los linfocitos citolíticos naturales (NK), que protegen frente a virus y otros microorganismos intracelulares. Los linfocitos NK destruyen las células infectadas en las primeras fases de la infección (véase capítulo 2).

Las respuestas inmunitarias celulares suponen el desarrollo de linfocitos T efectores a partir de linfocitos vírgenes en los órganos linfáticos periféricos, la migración de estos linfocitos T efectores y de otros leucocitos hasta los focos de infección, y la activación de los leucocitos mediada por citocinas para que destruyan a los microorganismos o la destrucción directa de los las células infectadas (figura 13-3). El desarrollo de los linfocitos T efectores de la IC supone la secuencia de reconocimiento del antígeno, expansión clonal y diferenciación que es característica de todas las respuestas inmunitarias adaptativas; estos procesos se han descrito en el capítulo 9. En los siguientes apartados se describen las propiedades y las funciones de los linfocitos T efectores.

LINFOCITOS T $CD4^+$ EFECTORES

Uno de los descubrimientos más estimulantes de la inmunología fue la identificación de las subpoblaciones de los linfocitos T $CD4^+$, que difieren en las citocinas que sintetizan y en sus funciones efectoras. Estas subpoblaciones se describen a continuación.

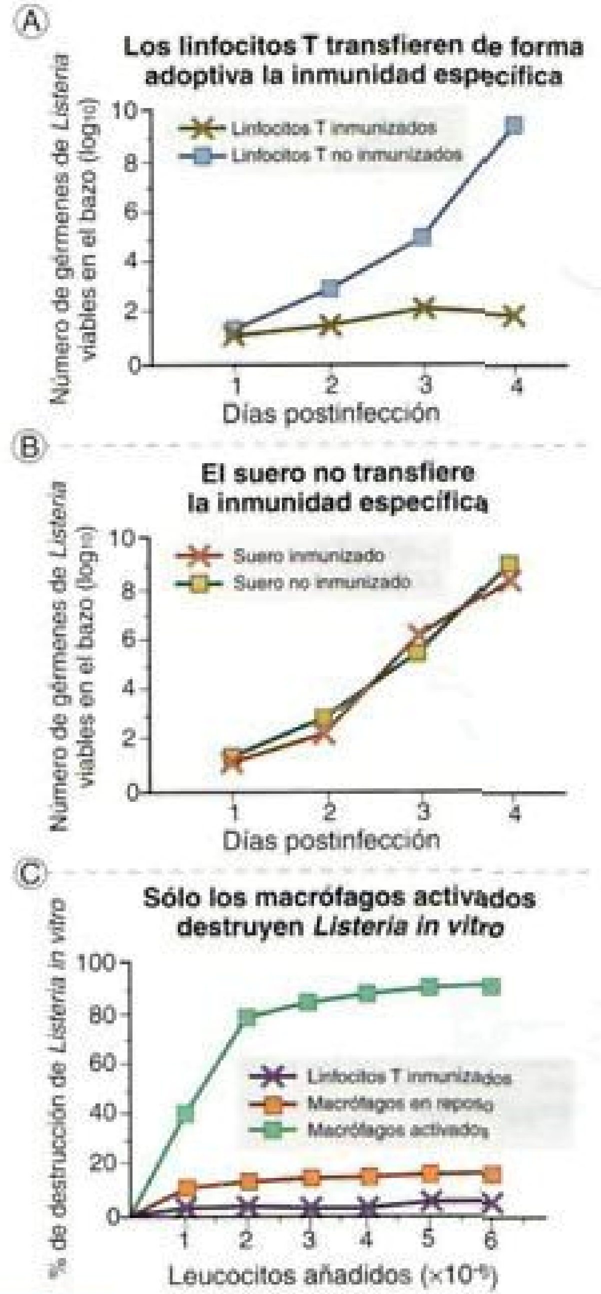


FIGURA 13-2 Inmunidad celular frente a *Listeria monocytogenes*. La inmunidad frente a *L. monocytogenes* se mide mediante la inhibición del crecimiento bacteriano en el bazo de animales a los que se inocula una dosis conocida de bacterias viables. Esta inmunidad se puede transferir a ratones normales a través de los linfocitos T **(A)**, pero no a través del suero **(B)** de ratones singénicos inmunizados previamente con gérmenes muertos o dosis bajas de *L. monocytogenes*. En un análisis *in vitro* de inmunidad celular, las bacterias son destruidas en realidad por los macrófagos activados y no por los linfocitos T **(C)**.

Subpoblaciones T_H1 y T_H2 de los linfocitos T CD4$^+$

Los linfocitos T CD4$^+$ se pueden diferenciar en subpoblaciones de linfocitos efectores que sintetizan diferentes conjuntos de citocinas y, por tanto, realizan diferentes funciones efectoras (figura 13-4). Uno de los mejores ejemplos de especialización de la inmunidad adaptativa es la capacidad de los linfocitos T CD4$^+$ de activar diferentes mecanismos efectores en respuesta a diferentes tipos de microorganismos. La base de esta especialización es la heterogeneidad de los linfocitos CD4$^+$, que queda ilustrada por la existencia de subpoblaciones que difieren en cómo son inducidas, qué citocinas sintetizan y qué mecanismos efectores activan. Se ha hecho referencia a estas subpoblaciones en los capítulos anteriores y se describen con más detalle a continuación.

Propiedades de las subpoblaciones T_H1 y T_H2

La subpoblaciones mejor definidas de linfocitos T efectores del linaje cooperador CD4$^+$ son los linfocitos T_H1 y T_H2: el interferón-γ (IFN-γ) es la citocina característica de los linfocitos T_H1, y la IL-4 y la IL-5 son las citocinas definitorias de los linfocitos T_H2 (véase figura *13-4*). Las poblaciones de linfocitos T cooperadores que se podían distinguir por sus citocinas secretadas se descubrieron en la década de los ochenta estudiando grupos extensos de líneas celulares clonadas derivadas de linfocitos T CD4$^+$ murinos estimulados con antígenos. Ahora está claro que linfocitos T individuales pueden expresar diferentes mezclas de citocinas, y puede haber muchas subpoblaciones con patrones heterogéneos de síntesis de citocinas, especialmente en los seres humanos. Sin embargo, las reacciones inmunitarias crónicas con frecuencia están dominadas por las subpoblaciones T_H1 o T_H2. Las proporciones relativas de estas subpoblaciones inducidas durante una respuesta inmunitaria son los principales determinantes de las funciones protectoras y de las consecuencias patológicas de la respuesta.

Las subpoblaciones T_H1 y T_H2 se distinguen fundamentalmente por las citocinas que sintetizan (véase figura 13-4). Las citocinas que sintetizan estos linfocitos T no sólo determinan sus funciones efectoras, sino que también participan en el desarrollo y la expansión de las subpoblaciones respectivas. Por ejemplo, el IFN-γ secretado por los linfocitos T_H1 favorece la diferenciación adicional de los linfocitos T_H1 e inhibe la proliferación de los linfocitos T_H2. Por el contrario, la IL-4 sintetizada por los linfocitos T_H2 favorece la diferenciación de los linfocitos T_H2, y la IL-10, también sintetizada por los linfocitos T_H2 (así como por otras células), inhibe el desarrollo de los linfocitos T_H1. Así, cada subpoblación se amplifica a sí misma y regula de forma cruzada a la subpoblación recíproca. Por este motivo, una vez que una respuesta inmunitaria se desarrolla a lo largo de una vía dada, se polariza cada vez más en esa dirección, y la polarización más extrema se ve en infecciones crónicas y en la exposición crónica a antígenos ambientales, cuando la estimulación inmunitaria es persistente. Los linfocitos T_H1 y T_H2 también se pueden distinguir por su expresión diferencial de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas y otras citocinas, como se analiza más adelante (véase figura 13-4).

Desarrollo de las subpoblaciones T_H1 y T_H2

Las subpoblaciones T_H1 y T_H2 se desarrollan a partir de los mismos precursores, que son linfocitos T CD4$^+$ vírgenes, y el patrón de diferenciación está determinado por los estímulos presentes en las primeras fases de las respuestas inmunitarias. Los principales estímulos inductores de la especialización y la diferenciación son las citocinas, de modo que el IFN-γ y la IL-12 son los principales inductores de los linfocitos T_H1, y la IL-4 lo es de los linfocitos T_H2 (figura 13-5).

La diferenciación de los linfocitos T_H1 se produce en respuesta a microorganismos que infectan o activan los

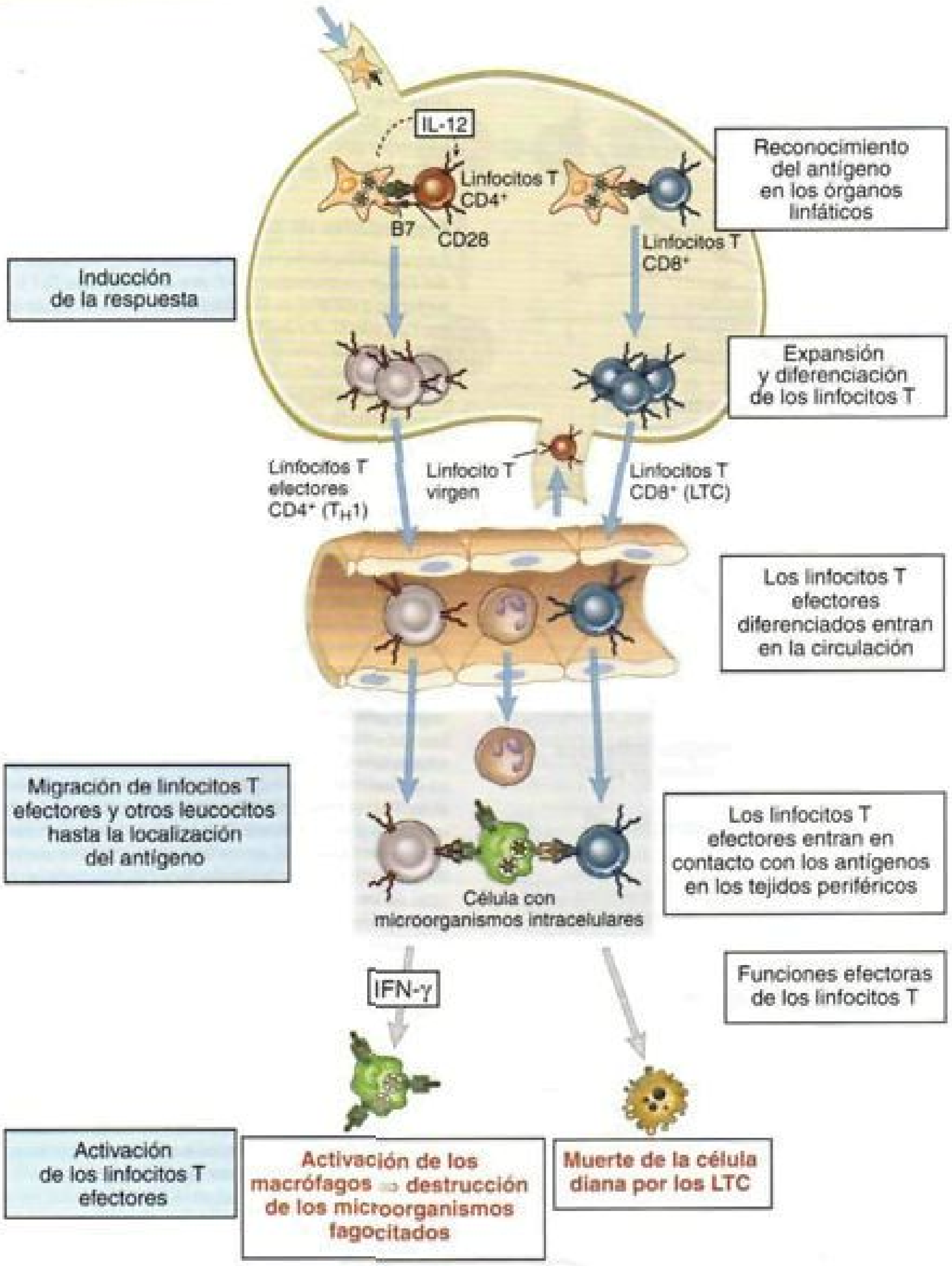
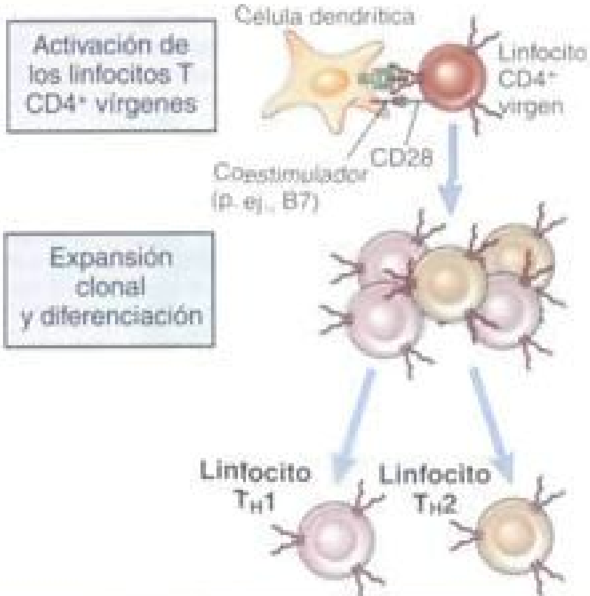

IL-12
Linfocitos T CD4$^+$
B7
CD28
Reconocimiento del antígeno en los órganos linfáticos
Linfocitos T CD8$^+$
Inducción de la respuesta
Expansión y diferenciación de los linfocitos T
Linfocitos T efectores CD4$^+$ (T$_H$1)
Linfocito T virgen
Linfocitos T CD8$^+$ (LTC)
Los linfocitos T efectores diferenciados entran en la circulación
Migración de linfocitos T efectores y otros leucocitos hasta la localización del antígeno
Los linfocitos T efectores entran en contacto con los antígenos en los tejidos periféricos
Célula con microorganismos intracelulares
IFN-γ
Funciones efectoras de los linfocitos T
Activación de los linfocitos T efectores
Activación de los macrófagos ⇒ destrucción de los microorganismos fagocitados
Muerte de la célula diana por los LTC

FIGURA 13-3 **Las fases de inducción y efectora de la inmunidad celular.** Inducción de la respuesta: los linfocitos T CD4$^+$ y los linfocitos T CD8$^+$ reconocen péptidos derivados de antígenos proteínicos que son presentados por células presentadoras de antígenos profesionales en los órganos linfáticos periféricos. Los linfocitos T son estimulados para proliferar y diferenciarse, y los linfocitos efectores entran en la circulación. Migración de los linfocitos T efectores y otros leucocitos hasta la localización del antígeno: los linfocitos T efectores y otros leucocitos migran a través de los vasos sanguíneos de los tejidos periféricos, uniéndose a células endoteliales que han sido activadas por las citocinas sintetizadas en respuesta a la infección en estos tejidos. Funciones efectoras de los linfocitos T: los linfocitos T efectores reconocen un antígeno en los tejidos y responden secretando citocinas que activan los fagocitos para que erradiquen la infección. Los LTC también migran a los tejidos y destruyen las células infectadas.


Activación de los linfocitos T CD4$^+$ vírgenes
Célula dendrítica
Linfocito CD4$^+$ virgen
CD28
Coestimulador (p. ej., B7)
Expansión clonal y diferenciación
Linfocito T_H1
Linfocito T_H2

Propiedad	Subpoblación T_H1	Subpoblación T_H2
Citocinas sintetizadas		
IFN-γ	+++	−
IL-4, IL-5, IL-13	−	+++
IL-10	+/−	++
IL-3, GM-CSF	++	++
Expresión de receptores de citocinas		
Cadena β de IL-12R	++	−
IL-18R	++	−
Expresión de receptores de quimiocinas		
CCR4, CCR8, CXCR4	+/−	++
CXCR3, CCR5	++	+/−
Ligandos de las selectinas	++	+/−
Isotipos de anticuerpos estimulados	IgG2a (ratón)	IgE, IgG1 (ratón)/IgG4 (en humanos)
Activación de los macrófagos	Clásica	Alternativa

FIGURA 13-4 ***Propiedades de las subpoblaciones T_H1 y T_H2 de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$.*** Los linfocitos T CD4$^+$ vírgenes se pueden diferenciar en diferentes subpoblaciones, como los linfocitos T_H1 y T_H2, en respuesta a antígenos, coestimuladores y citocinas. La tabla enumera las principales diferencias entre estas dos subpoblaciones.

macrófagos y a los que activan los linfocitos NK. La diferenciación de los linfocitos T CD4$^+$ activados por el antígeno en efectores T_H1 es estimulada por muchas bacterias intracelulares, como *Listeria* y micobacterias, y por algunos parásitos, como *Leishmania*, todos los cuales infectan a los macrófagos. También es estimulada por virus y por antígenos proteínicos administrados con adyuvantes potentes. Una característica común de todas estas infecciones y situaciones de inmunización es que provocan reacciones inmunitarias innatas que se asocian a la síntesis de algunas citocinas, como IL-12, IL-18 e interferones de tipo I. Algunos microorganismos se unen a los receptores de tipo *toll* de los macrófagos y de las células dendríticas y activan directamente estas células para que secreten estas citocinas (figura 13-6). Otros microorganismos pueden activar la secreción de las mismas indirectamente, por ejemplo, estimulando a los linfocitos NK para que sinteticen IFN-γ, que a su vez actúa sobre los macrófagos para inducir la secreción de IL-12. El IFN-γ sintetizado por los linfocitos NK, así como por los propios linfocitos T que están respondiendo y tal vez también por algunos macrófagos y células dendríticas, es en sí mismo una potente citocina inductora de los linfocitos T_H1. Los linfocitos T pueden potenciar adicionalmente la síntesis de citocinas por los macrófagos, en virtud de la unión del ligando de CD40 (CD40L) de los linfocitos T al receptor CD40 de las CPA y estimulando la transcripción de los genes de citocinas. La IL-12 es una importante citocina responsable de la diferenciación de los linfocitos T_H1 y de la inducción de la IC. Los ratones con inactivación génica que carecen de IL-12 son muy sensibles a las infecciones por microorganismos intracelulares. La IL-18 es sinérgica con la IL-12, y los interferones de tipo I pueden tener la misma importancia para la diferenciación de los linfocitos T_H1 en respuesta a las infecciones víricas en los seres humanos.

La base molecular de la diferenciación en linfocitos T_H1 supone la interacción de señales procedentes del receptor de los linfocitos T, las citocinas IFN-γ y IL-12, y los factores de transcripción T-bet, STAT1 y STAT4 (véase figura 13-5). Se considera que el factor de transcripción T-bet, un miembro de la familia T-box de factores de transcripción, es el principal regulador de la diferenciación de los linfocitos T_H1. Se induce la expresión de T-bet en los linfocitos T CD4$^+$ vírgenes cuando reconocen el antígeno y son expuestos al IFN-γ. El IFN-γ activa el factor de transcripción STAT1, que a su vez estimula la expresión de T-bet. Después, T-bet favorece la síntesis de IFN-γ mediante una combinación de activación directa de la transcripción del gen del IFN-γ e induciendo la reestructuración de la cromatina del *locus* del IFN-γ. La capacidad del IFN-γ de estimular la expresión de T-bet y la capacidad de T-bet de potenciar la transcripción de IFN-γ establecen un bucle de retroalimentación positiva que dirige la diferenciación de los linfocitos T hacia el fenotipo T_H1. La IL-12 contribuye al compromiso al linaje T_H1, uniéndose a receptores de los linfocitos T CD4$^+$ estimulados por el antígeno y activando el factor de transcripción STAT4, que estimula aún más la síntesis de IFN-γ (véase figura 13-5). Los ratones deficitarios en IL-12, receptores de IL-12 o STAT4 no pueden poner en marcha respuestas eficaces de linfocitos T_H1 frente a las infecciones, y los seres humanos con deficiencias genéticas de la vía de transducción de señales de IL-12R tienen alteración de las respuestas a las infecciones por varios tipos de bacterias intracelulares.

La diferenciación T_H2 se produce en respuesta a los helmintos y alérgenos, y supone la interacción de señales procedentes del receptor de los linfocitos T, la citocina IL-4 y los factores de transcripción GATA-3 y STAT6 (véase figura 13-5). Los helmintos y los alérgenos producen estimulación crónica de los linfocitos T, con frecuencia sin las respuestas inmunitarias innatas intensas que son necesarias para la diferenciación a

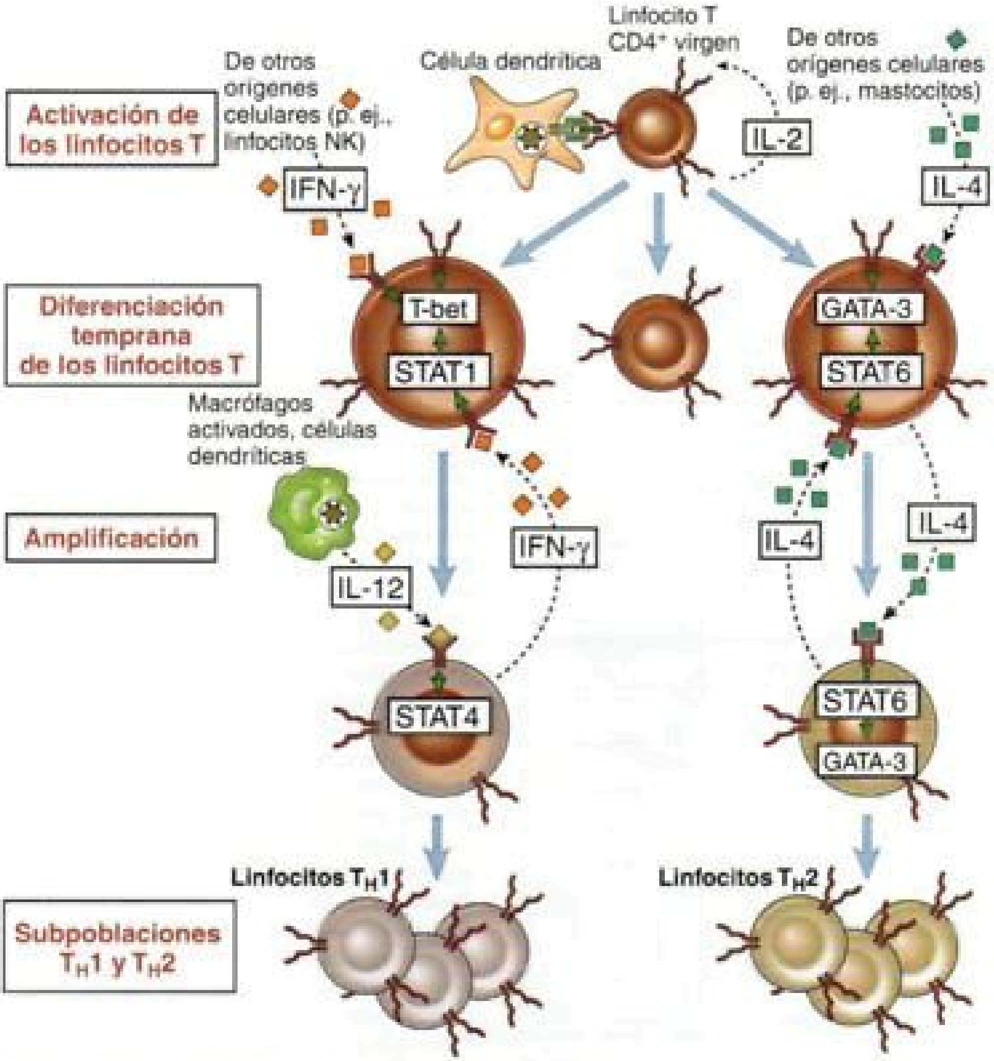

Activación de los linfocitos T
De otros orígenes celulares (p. ej., linfocitos NK)
IFN-γ
Célula dendrítica
Linfocito T CD4⁺ virgen
IL-2
De otros orígenes celulares (p. ej., mastocitos)
IL-4
Diferenciación temprana de los linfocitos T
T-bet
STAT1
GATA-3
STAT6
Macrófagos activados, células dendríticas
Amplificación
IL-12
IFN-γ
IL-4
IL-4
STAT4
STAT6
GATA-3
Linfocitos T_H1
Linfocitos T_H2
Subpoblaciones T_H1 y T_H2

FIGURA 13-5 **Desarrollo de las subpoblaciones T_H1 y T_H2.** Las citocinas sintetizadas en la respuesta inmunitaria innata frente a los microorganismos o en las primeras fases de las respuestas inmunitarias adaptativas influyen en la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ vírgenes en linfocitos T_H1 o T_H2. La IL-12, sintetizada por macrófagos activados y células dendríticas, induce la diferenciación de los linfocitos T_H1 mediante una vía dependiente de STAT4. La IL-4, que puede ser sintetizada principalmente por los propios linfocitos T, favorece la inducción de los linfocitos T_H2 mediante una vía dependiente de STAT6. El factor de transcripción T-bet, que se sintetiza en respuesta al IFN-γ, es esencial para las respuestas de los linfocitos T_H1, y GATA-3 es crítico para la diferenciación de los linfocitos T_H2. No se muestran otras citocinas que pueden influir en la diferenciación de los linfocitos T cooperadores.

linfocitos T_H1. Así, los linfocitos T_H2 pueden aparecer en respuesta a microorganismos y antígenos que producen una estimulación persistente o repetida de los linfocitos T con poca inflamación o activación de los macrófagos. La diferenciación de los linfocitos T estimulados por el antígeno en la subpoblación T_H2 depende de la IL-4, que actúa activando el factor de transcripción STAT6 (véase figura 13-6), y STAT6, junto con las señales procedentes del RLT, induce la expresión de GATA-3. GATA-3 es un factor de transcripción que actúa como regulador principal de la diferenciación T_H2, potenciando la expresión de los genes de la citocina de los linfocitos T_H2 IL-4, IL-5 y IL-13, que están localizados en el mismo *locus* genético. GATA-3 actúa interactuando directamente con los promotores de estos genes, y también reestructurando la cromatina, que deja abierto el *locus* para que sea accesible a otros factores de transcripción. Esto es similar al mecanismo mediante el cual T-bet influye en la expresión del IFN-γ. GATA-3 actúa para comprometer de forma estable a los linfocitos en diferenciación hacia el fenotipo T_H2, potenciando su propia expresión mediante un bucle de retroalimentación positiva. Además, GATA-3 bloquea la diferenciación T_H1, inhibiendo la expresión de la cadena de transducción de señales del receptor de la IL-12. Los ratones con inactivación génica que carecen de IL-4, STAT6 o GATA-3 tienen una profunda deficiencia de las respuestas de los linfocitos T_H2. La participación obligatoria de la IL-4 en la diferenciación T_H2 plantea una pregunta interesante: como los linfocitos T_H2 diferenciados son la principal fuente de IL-4 durante las respuestas inmunitarias a antígenos proteínicos, ¿de dónde procede la IL-4 antes de que aparezcan los linfocitos T_H2? Una probable explicación es que los linfocitos T CD4⁺ estimulados por el antígeno secretan pequeñas cantidades de IL-4 desde su activación inicial. Si el antígeno es persistente y está presente en concentraciones elevadas, la concentración local de IL-4 aumenta gradualmente. Si el antígeno tampoco desencadena la inflamación con la consiguiente síntesis de IL-12, la consecuencia es una diferenciación creciente de los linfocitos T hasta la subpoblación T_H2. En algunas situaciones, la IL-4 sintetizada por los

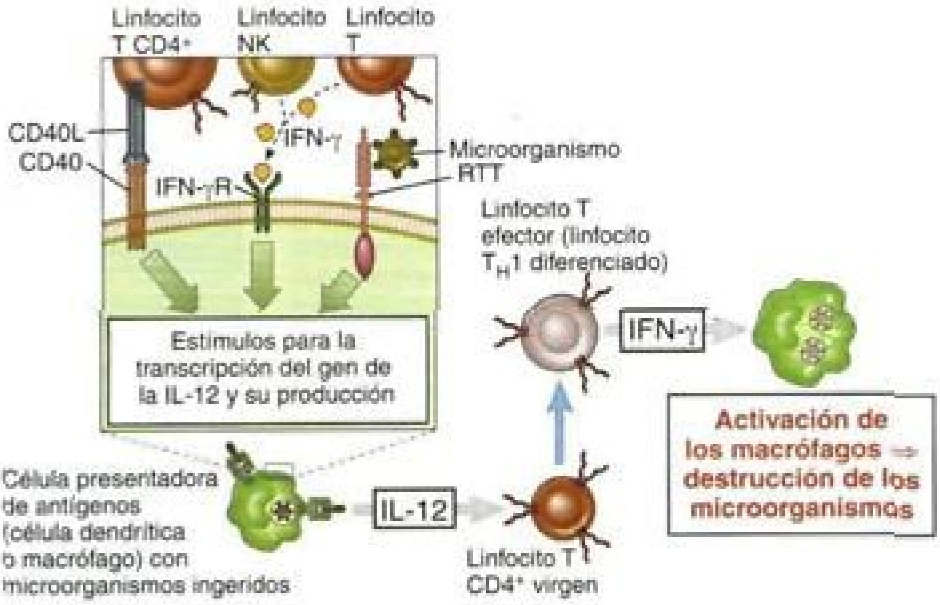

Linfocito T CD4⁺
Linfocito NK
Linfocito T
CD40L
CD40
IFN-γ
IFN-γR
Microorganismo
RTT
Estímulos para la transcripción del gen de la IL-12 y su producción
Linfocito T efector (linfocito T_H1 diferenciado)
IFN-γ
Activación de los macrófagos → destrucción de los microorganismos
Célula presentadora de antígenos (célula dendrítica o macrófago) con microorganismos ingeridos
IL-12
Linfocito T CD4⁺ virgen

FIGURA 13-6 Función de la IL-12 y del IFN-γ en la diferenciación de los linfocitos T_H1 y la inmunidad celular. Las células presentadoras de antígenos secretan IL-12 en respuesta a productos microbianos como el lipopolisacárido (LPS), el IFN-γ sintetizado por los linfocitos NK y los linfocitos T, y la ocupación de CD40 por el CD40L de los linfocitos T. La IL-12 estimula la diferenciación de los linfocitos T cooperadores CD4⁺ en efectores T_H1, que sintetizan IFN-γ. El IFN-γ después activa los macrófagos para que destruyan los microorganismos fagocitados (y para que secreten más IL-12).

mastocitos y, posiblemente, por otras poblaciones celulares puede contribuir al desarrollo de los linfocitos T_H2.

Estímulos diferentes a las citocinas también pueden influir en el patrón de diferenciación de los linfocitos T. En general, dosis elevadas de antígeno sin adyuvantes favorecen la diferenciación en linfocitos T_H2. Algunos estudios indican que hay diferentes subpoblaciones de células dendríticas, que favorecen selectivamente la diferenciación en linfocitos T_H1 o T_H2. Además, la dotación genética del huésped es un determinante importante del patrón de diferenciación de los linfocitos T. Ratones endogámicos de algunas cepas presentan respuestas mediadas por linfocitos T_H2 a los mismos microorganismos que estimulan la diferenciación hacia el linaje T_H1 en la mayoría de las demás cepas. Los ratones que presentan respuestas dominantes de T_H2 son susceptibles a las infecciones por microorganismos intracelulares (véase capítulo 15).

Respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos TH1

La principal función de los linfocitos T_H1 es la defensa mediada por los fagocitos contra las infecciones, especialmente por microorganismos intracelulares (figura 13-7). Como se analizará con más detalle a continuación, el IFN-γ sintetizado por los linfocitos T_H1 estimula las actividades microbicidas de los fagocitos, favoreciendo de esta forma la des-

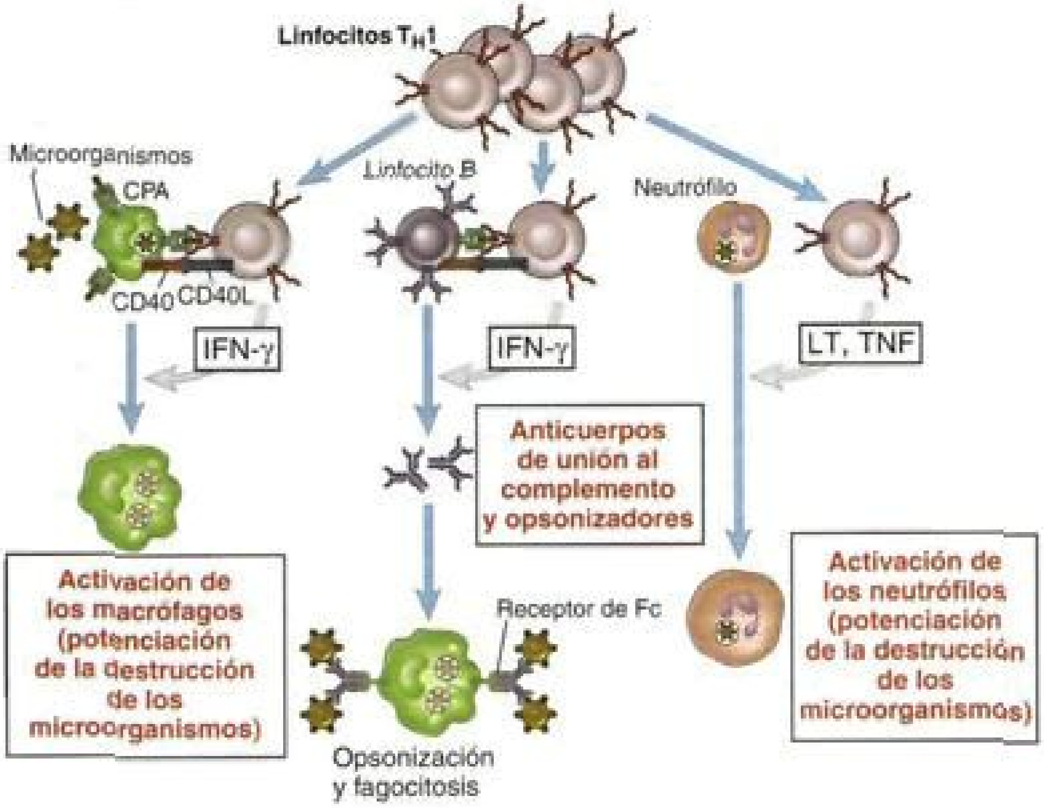

Linfocitos T_H1
Microorganismos
CPA
CD40
CD40L
Linfocito B
Neutrófilo
IFN-γ
IFN-γ
LT, TNF
Anticuerpos de unión al complemento y opsonizadores
Activación de los macrófagos (potenciación de la destrucción de los microorganismos)
Receptor de Fc
Opsonización y fagocitosis
Activación de los neutrófilos (potenciación de la destrucción de los microorganismos)

FIGURA 13-7 Funciones efectoras de los linfocitos T_H1. Los linfocitos T CD4⁺ que se diferencian en linfocitos T_H1 secretan IFN-γ, linfotoxina (LT) y TNF, e IL-2. El IFN-γ actúa sobre los macrófagos para aumentar la fagocitosis y la destrucción de los microorganismos en los fagolisosomas, y sobre los linfocitos B para estimular la síntesis de anticuerpos IgG que opsonizan a los microorganismos para su fagocitosis. La LT y el TNF activan a los neutrófilos y estimulan la inflamación. La IL-2 es el factor de crecimiento autocrino que elabora esta subpoblación de linfocitos T (no se muestra). CPA, célula presentadora de antígenos.

trucción intracelular de los microorganismos fagocitados. El IFN-γ también estimula la síntesis de anticuerpos IgG opsonizadores y fijadores del complemento, que favorecen la fagocitosis de los microorganismos. Muchas enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano (véase capítulo 18) y reacciones inflamatorias como los granulomas se deben a una activación excesiva de los linfocitos T_H1.

Para activar la fase efectora de la IC, los linfocitos T efectores deben entrar en contacto con los fagocitos o con las células infectadas que están presentando los antígenos que iniciaron la respuesta. Para localizar los microorganismos en cualquier punto, los linfocitos T efectores que se expandieron en clones y que se diferenciaron en los órganos linfáticos, como los ganglios linfáticos, y que entraron en la circulación deben abandonar la vasculatura y entrar en el foco de infección.

Migración de los linfocitos T_H1 y de otros leucocitos hasta la localización de los antígenos

Los linfocitos efectores T_H1 expresan moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas que favorecen su migración hacia los focos de infección y su retención en ellos (figura 13-8). La migración dirigida de los linfocitos T efectores hasta los focos de infección depende inicialmente de la respuesta inmunitaria innata frente a los microorganismos (véase capítulo 2). Esta respuesta innata da lugar a una reacción inflamatoria que se caracteriza por la secreción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1, por los macrófagos. Estas citocinas inducen la expresión de las selectinas y de los ligandos de las integrinas en el endotelio, que se unen a los receptores de alojamiento de los linfocitos T efectores. Además, los macrófagos, los linfocitos NK y las células endoteliales elaboran quimiocinas, como CXCL9, 10 y 11, y CCL2, 4 y 5, que se unen a los receptores de quimiocinas de los linfocitos T efectores. Durante su diferenciación a partir de precursores vírgenes, los linfocitos T_H1, pero no los linfocitos T_H2, adquieren la capacidad de sintetizar ligandos funcionales que se unen a la selectina E y P. Este aspecto de la diferenciación de los linfocitos T_H1 supone la expresión dependiente de T-bet de glucosiltransferasas que son necesarias para la síntesis de las porciones carbohidrato a las que se unen la selectinas. Además, los receptores de quimiocinas CXCR3 y CCR5, que se unen a las quimiocinas elaboradas en los tejidos durante las respuestas inmunitarias innatas, se expresan en los linfocitos T_H1, pero no en los linfocitos T_H2. La expresión selectiva de los ligandos de la selectinas y de algunos receptores de quimiocinas en los linfocitos T_H1 garantiza su migración eficiente hacia los focos inflamatorios. Los pasos de la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y de su transmigración hacia los tejidos se analizaron con detalle en el capítulo 2. Después de que los linfocitos T_H1 entren en el foco de infección y sean activados por el antígeno, sintetizan más citocinas y quimiocinas y estimulan una migración mucho mayor de los leucocitos. Esta última inflamación potenciada a veces se denomina inflamación inmunitaria para indicar la participación de los linfocitos T (células inmunitarias) en el proceso.

La migración de los linfocitos T efectores desde la circulación hasta los focos de infección periféricos es en gran medida independiente del antígeno, aunque los linfocitos que reconocen el antígeno en los tejidos extravasculares son retenidos preferencialmente en estas localizaciones (véase figura 13-8). La migración de los linfocitos T a través de los vasos sanguíneos y linfáticos está controlada principalmente por moléculas de adhesión y quimiocinas, que activarán los

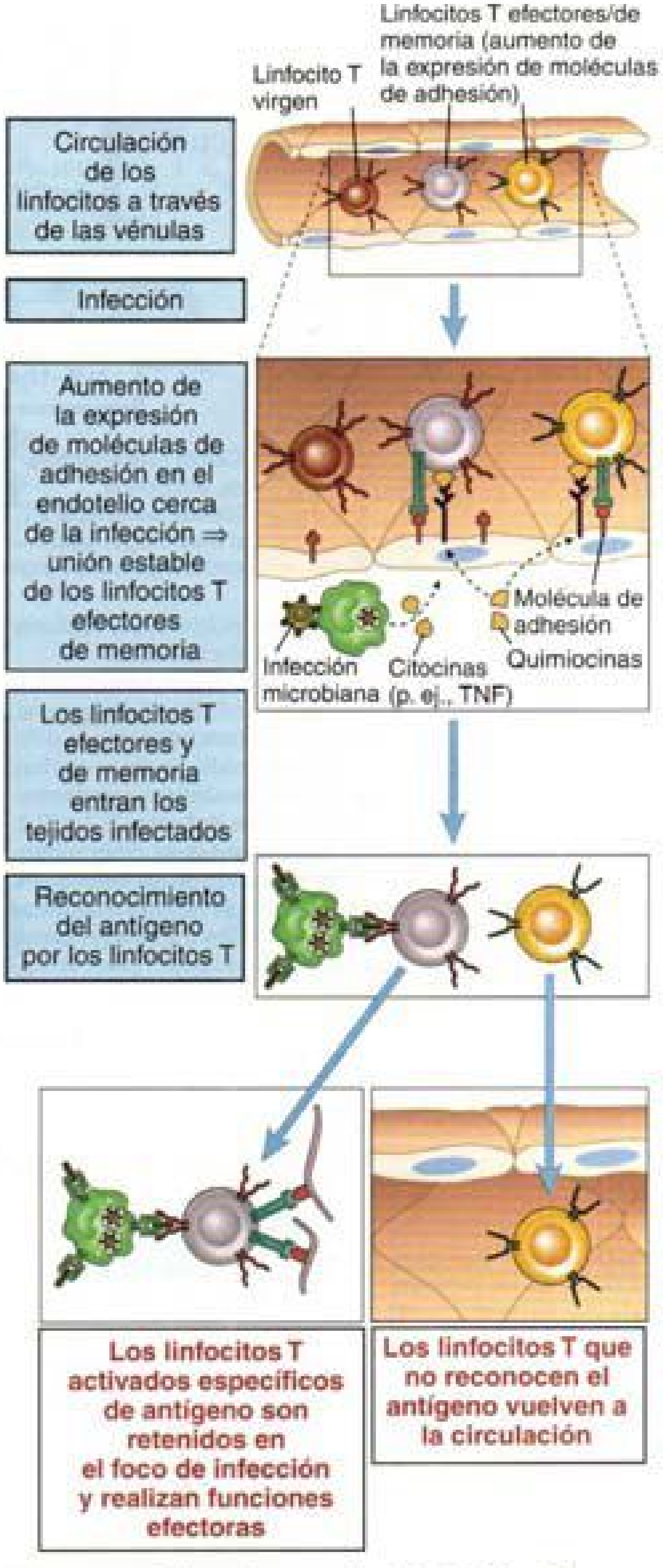

Linfocito T virgen
Linfocitos T efectores/de memoria (aumento de la expresión de moléculas de adhesión)
Circulación de los linfocitos a través de las vénulas
Infección
Aumento de la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio cerca de la infección ⇒ unión estable de los linfocitos T efectores de memoria
Molécula de adhesión
Quimiocinas
Infección microbiana
Citocinas (p. ej., TNF)
Los linfocitos T efectores y de memoria entran los tejidos infectados
Reconocimiento del antígeno por los linfocitos T
Los linfocitos T activados específicos de antígeno son retenidos en el foco de infección y realizan funciones efectoras
Los linfocitos T que no reconocen el antígeno vuelven a la circulación

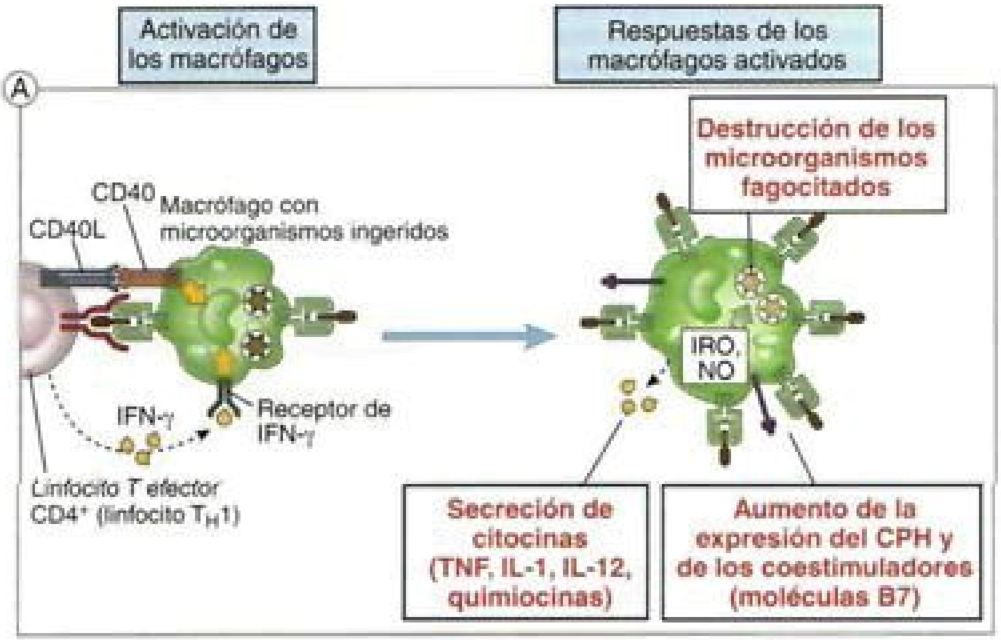
FIGURA 13-8 Migración y retención de los linfocitos T efectores y de memoria en los focos de infección. Los linfocitos T efectores y de memoria activados previamente, pero no los linfocitos vírgenes, migran a través del endotelio que está activado por citocinas (p. ej., TNF) sintetizadas en un foco de infección. En el tejido extravascular, los linfocitos T que reconocen específicamente el antígeno son activados y retenidos, mientras que los linfocitos T que no entran en contacto con el antígeno para el que son específicos vuelven a la circulación, principalmente a través de los vasos linfáticos (no se muestra).

linfocitos T_H1 de cualquier especificidad antigénica. Por tanto, este proceso de migración da lugar a la atracción de linfocitos T efectores circulantes hasta los focos inflamatorios, independientemente de la especificidad del antígeno, garantizando que el máximo número posible de linfocitos T activados previamente tenga la oportunidad de localizar los microorganismos infecciosos y erradicar la infección. Algunos linfocitos T de memoria también migran hacia los tejidos periféricos. Una vez en los tejidos, los linfocitos T entran en contacto con los antígenos microbianos que les presentan los macrófagos y otras CPA. Los linfocitos T que reconocen específicamente los antígenos reciben señales a través de sus receptores del antígeno que aumentan la afinidad de las integrinas por sus ligandos. Dos de estas integrinas, VLA-4 y VLA-5, se unen a la fibronectina de las matrices extracelulares, y una tercera molécula de adhesión, CD44, que también se expresa en concentraciones elevadas en los linfocitos T efectores y de memoria, se une a hialuronato. En consecuencia, los linfocitos T efectores y de memoria específicos de antígeno que entran en contacto con el antígeno se retienen preferencialmente en el foco extravascular en el que está presente el antígeno. Los linfocitos T no específicos del antígeno pueden volver hacia la circulación a través de los vasos linfáticos.

Activación de los macrófagos y otros leucocitos mediada por los linfocitos T

Los linfocitos T_H1 activan los macrófagos para que eliminen los microorganismos fagocitados. Los monocitos son atraídos desde la sangre hacia los tejidos y son expuestos a señales procedentes de los linfocitos efectores T_H1 que responden al antígeno en estos tejidos. Esta interacción da lugar a la conversión de los monocitos en macrófagos activados que son capaces de destruir a los microorganismos. La activación supone el aumento de la expresión de varias proteínas que dotan a los macrófagos activados de la capacidad de realizar funciones especializadas, como la destrucción de los microorganismos. En los apartados siguientes se describen las señales de los linfocitos T que activan a los macrófagos en las reacciones inmunitarias celulares y las funciones efectoras de estos macrófagos.

Los linfocitos T_H1 $CD4^+$ activan los macrófagos mediante señales mediadas por el contacto proporcionadas por las interacciones CD40L-CD40 y por la citocina IFN-γ (figura 13-9). (Recuérdese que los linfocitos T cooperadores estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos B también por señales mediadas por CD40 y por citocinas; véase capítulo 10.) Cuando los linfocitos T_H1 efectores son estimulados por el antígeno, los linfocitos secretan citocinas,


Activación de los macrófagos
Respuestas de los macrófagos activados
A
CD40
CD40L
Macrófago con microorganismos ingeridos
IFN-γ
Receptor de IFN-γ
Linfocito T efector CD4⁺ (linfocito T_H1)
Destrucción de los microorganismos fagocitados
IRO, NO
Secreción de citocinas (TNF, IL-1, IL-12, quimiocinas)
Aumento de la expresión del CPH y de los coestimuladores (moléculas B7)

B

Respuesta de los macrófagos	Función en la inmunidad celular
Síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno, óxido nítrico (NO), aumento de las enzimas lisosómicas	Destrucción de los microorganismos en los fagolisosomas (función efectora de los macrófagos)
Secreción de citocinas (TNF, IL-1, IL-12)	TNF, IL-1: atracción de leucocitos (inflamación) IL-12: diferenciación de los linfocitos T_H1, síntesis de IFN-γ
Aumento de la expresión de los coestimuladores B7, moléculas del CPH	Aumento de la activación de los linfocitos T (amplificación)

FIGURA 13-9 Activación y funciones de los macrófagos en la inmunidad celular. En la inmunidad celular, los macrófagos son activados por interacciones CD40L-CD40 y por el IFN-γ y realizan varias funciones que destruyen los microbios, estimulan la inflamación y potencian la capacidad presentadora de antígenos de las células. Los macrófagos también son activados durante las reacciones inmunitarias innatas y realizan las mismas funciones (véase capítulo 2).

sobre todo IFN-γ, y expresan CD40L. El IFN-γ es la principal citocina activadora de los macrófagos. Activa algunas respuestas de los macrófagos por sí mismo y actúa junto con otros ligandos de RTT, como el lipopolisacárido bacteriano, o junto con señales de CD40 para provocar otras respuestas. Los ratones con inactivación génica que carecen de IFN-γ o del receptor de IFN-γ son muy sensibles a la infección por microorganismos intracelulares. El CD40L se une al CD40 de los macrófagos que están presentando el antígeno a los linfocitos T y activa una vía intercelular de transducción de señales que es similar a la vía que activan los receptores del TNF (véase capítulo 12, cuadro 12-1). La importancia de CD40 en la activación de los macrófagos queda demostrada por los defectos inmunitarios en seres humanos con mutaciones hereditarias del CD40L (síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X) y en ratones en los que se inactiva el gen de CD40 o de CD40L (véase capítulo 20). Todos estos trastornos se caracterizan por deficiencias graves de la IC frente a los microorganismos intracelulares, y los niños con el síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X con frecuencia mueren por infección por el patógeno intracelular *Pneumocystis jiroveci*. Como cabía esperar, estos pacientes y los ratones con inactivación génica también tienen defectos de la síntesis de anticuerpos dependiente de los linfocitos T cooperadores. El requisito de las interacciones CD40L-CD40 para la activación de los macrófagos garantiza que los macrófagos que están presentando los antígenos a los linfocitos T (es decir, los macrófagos que contienen los microorganismos intracelulares) sean también los macrófagos que son activados con mayor eficiencia por los linfocitos T.

En respuesta a las señales de CD40 y al IFN-γ, aumenta la síntesis de varias proteínas en los macrófagos. La ocupación de CD40 activa los factores de transcripción factor nuclear κB (NF-κB) y la proteína de activación-1 (AP-1), y el IFN-γ activa los factores de transcripción STAT1 y el factor de respuesta al interferón-1 (IRF-1). Como consecuencia de estas señales, los macrófagos activados sintetizan mayores cantidades de las proteínas que son responsables de las funciones efectoras de estas células en la IC (véase figura 13-9). Las funciones efectoras de los macrófagos activados incluyen las siguientes.

- ***Los macrófagos activados destruyen los microorganismos fagocitados, principalmente sintetizando intermediarios reactivos del oxígeno, óxido nítrico y enzimas lisosómicas, que son microbicidas.*** Los mecanismos microbicidas de los macrófagos se han descrito en el capítulo 2. Para insistir en los puntos fundamentales, la activación de los macrófagos da lugar a un aumento de la síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno y del óxido nítrico, así como de enzimas lisosómicas, todos los cuales son potentes agentes microbicidas que son sintetizados dentro de los lisosomas de los macrófagos y destruyen los microorganismos ingeridos después de que los fagosomas se fusionen con los lisosomas. Estas sustancias tóxicas también se pueden liberar hacia los tejidos adyacentes, donde destruyen los microorganismos extracelulares y pueden producir lesión de los tejidos normales.
- ***Los macrófagos activados estimulan la inflamación aguda mediante la secreción de citocinas, principalmente TNF, IL-1 y quimiocinas, y de mediadores lipídicos de vida corta como el factor activador de las plaquetas, las prostaglandinas y los leucotrienos.*** La acción colectiva de estas citocinas y mediadores lipídicos derivados de los macrófagos es producir una inflamación local rica en neutrófilos y atraer más monocitos, que se convierten en macrófagos y fagocitan y destruyen los microorganismos infecciosos.
- ***Los macrófagos activados eliminan los tejidos muertos y facilitan la reparación después de que se haya controlado la infección.*** Los macrófagos activados inducen la formación de tejido de reparación mediante la secreción de factores de crecimiento que estimulan la proliferación de los fibroblastos (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), la síntesis de colágeno (factor transformador del crecimiento β [TGF-β]) y la formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogenia (factor de crecimiento de los fibroblastos). Así, el macrófago activado actúa como cirujano endógeno para cauterizar la herida y resolver la reacción inflamatoria.

Aun cuando los macrófagos pueden responder directamente a los microorganismos en las reacciones inmunitarias innatas, la capacidad de los macrófagos de destruir los microorganismos ingeridos es potenciada mucho por los linfocitos T. Por este motivo, la IC es capaz de erradicar microorganismos que han evolucionado para sobrevivir dentro de los macrófagos sin la inmunidad adaptativa. Además de estas funciones efectoras, los macrófagos activados se convierten en CPA más eficientes por el aumento de la concentración de las moléculas que participan en el procesamiento de los antígenos (como los componentes del proteosoma y las catepsinas), el aumento de la expresión en superficie de las moléculas del CPH de la clase II y de coestimuladores, y la síntesis de citocinas (como IL-12) que estimulan la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T. Estas respuestas de los macrófagos actúan para incrementar la activación de los linfocitos T, actuando de esta forma como mecanismos de amplificación de la IC.

Las reacciones inmunitarias frente a los microorganismos mediadas por los linfocitos T_H1 se pueden acompañar normalmente de cierta lesión hística, porque los productos microbicidas que liberan los macrófagos y neutrófilos activados son capaces de lesionar el tejido normal y no discriminan entre los microorganismos y el tejido del huésped. Sin embargo, esta lesión hística habitualmente está limitada en extensión y en duración, y desaparece cuando se elimina la infección. Sin embargo, en algunos casos las respuestas de los linfocitos T_H1 pueden producir lesiones hísticas significativas, como se analiza más adelante.

Reacciones de hipersensibilidad retardadas

La lesión hística y la inflamación producidas por los linfocitos T_H1 y por los macrófagos activados son los datos fundamentales de las reacciones de HSR. Las reacciones de HSR se pueden producir como daño colateral durante una respuesta protectora de los linfocitos T_H1 frente un microorganismo, o la HSR puede ser completamente patológica, como en el contexto de algunas enfermedades autoinmunitarias. Muchos de los trastornos producidos por respuestas inmunitarias anormales se denominan enfermedades inflamatorias del mecanismo inmunitario (véase capítulo 18). Se ha estudiado en animales de experimentación y en seres humanos la secuencia de migración de los leucocitos y activación posterior de los macrófagos en las HSR, y esto se ha sumado a nuestro conocimiento de las respuestas de los linfocitos T_H1.

- En el modelo animal clásico de HSR, se inmuniza primero a una cobaya mediante la administración de un antígeno proteínico con adyuvante; este paso se denomina fase de sensibilización. Aproximadamente 2 semanas después se

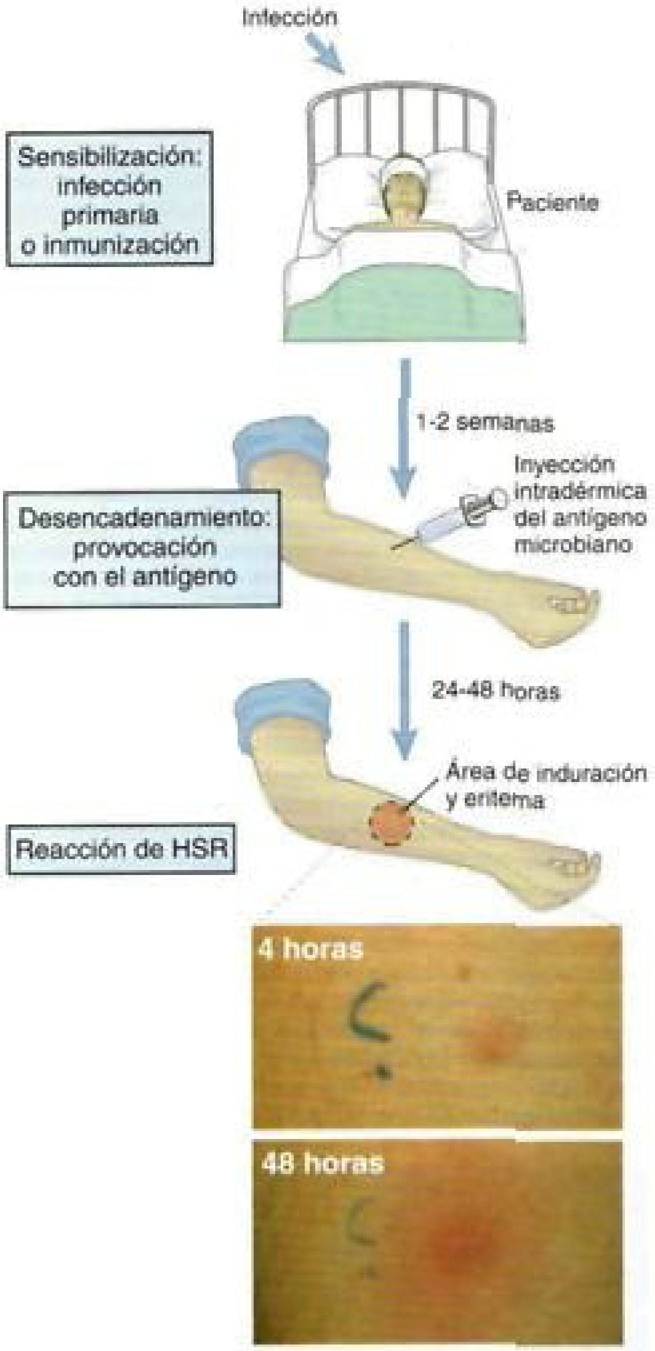

Infección
Sensibilización: infección primaria o inmunización
Paciente
1-2 semanas
Inyección intradérmica del antígeno microbiano
Desencadenamiento: provocación con el antígeno
24-48 horas
Área de induración y eritema
Reacción de HSR
4 horas
48 horas

FIGURA 13-10 **Reacción de hipersensibilidad retardada.** La infección o la inmunización (vacunación) sensibiliza a un individuo, y la provocación posterior con un antígeno del agente infeccioso provoca una reacción de HSR. La reacción se manifiesta por induración con enrojecimiento y tumefacción en el punto de la provocación, que es indetectable hacia las 4 horas y alcanza su máximo aproximadamente a las 48 horas. (Por cortesía del Dr. J. Faix, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.)

estimula al animal por vía subcutánea con el mismo antígeno y se analiza la reacción posterior; este paso se denomina fase de provocación.

- Se puede sensibilizar a los seres humanos para obtener reacciones de HSR mediante la infección microbiana, mediante sensibilización por contacto con productos químicos de antígenos ambientales, o mediante la inyección intradérmica o subcutánea de antígenos proteínicos (figura 13-10). La exposición posterior al mismo antígeno (también denominada provocación) desencadena la reacción. Por ejemplo, el derivado proteínico purificado (PPD), un antígeno proteínico de *Mycobacterium tuberculosis*, desencadena una reacción de HSR, denominada reacción tuberculínica, cuando se inyecta a personas que han estado expuestas a *M. tuberculosis*.

La respuesta característica de la HSR evoluciona durante 24 a 48 horas. Aproximadamente 4 horas después de la inyección del antígeno se acumulan neutrófilos alrededor de las vénulas poscapilares en el punto de inyección. Aproximadamente a las 24 horas, el punto de inyección está infiltrado por linfocitos T y monocitos sanguíneos, también organizados en una distribución perivenular (figura 13-11). Las células endoteliales que tapizan estas vénulas se engrosan, muestran un aumento de los orgánulos biosintéticos y se hacen permeables a las macromoléculas plasmáticas. El fibrinógeno sale de los vasos sanguíneos hacia los tejidos circundantes, donde se convierte en fibrina. El depósito de fibrina y, en menor medida, la acumulación de linfocitos T y monocitos dentro del espacio hístico extravascular alrededor del punto de inyección hacen que el tejido esté tumefacto y firme (indurado). La induración, que es una característica diagnóstica de la HSR, se puede detectar aproximadamente 18 horas después de la inyección del antígeno y es máxima a las 24 a 48 horas. Este retraso en el inicio de la induración palpable es el motivo de denominar a esta respuesta «retardada». Una respuesta positiva a la prueba cutánea de la tuberculina es un indicador clínico muy utilizado para demostrar la infección tuberculosa previa o activa. En la práctica clínica, la pérdida de las respuestas de HSR a los antígenos que se encuentran de forma universal (p. ej., antígenos de *Candida*) es una indicación de una función deficiente de los linfocitos T, una situación conocida como anergia. (Esta pérdida general de reactividad inmunitaria es diferente de la anergia de los linfocitos, un mecanismo para mantener la tolerancia a antígenos específicos, que se analiza en el capítulo 11.)

Se pueden producir reacciones de HSR crónicas si una respuesta de linfocitos T_H1 ante una infección activa los macrófagos, pero no erradica los microorganismos fagocitados. En este caso, los macrófagos siguen sintetizando citocinas y factores de crecimiento, y modificando progresivamente el entorno hístico local. En consecuencia, la lesión hística se sigue de sustitución por tejido conectivo (fibrosis), y la fibrosis es una característica fundamental de las reacciones de HSR crónica. En las reacciones de HSR crónica, los macrófagos activados también experimentan modificaciones en respuesta a las señales persistentes de las citocinas. Estos macrófagos muestran aumento del citoplasma y de los orgánulos citoplásmicos e histológicamente pueden ser similares a las células epiteliales cutáneas, motivo por el cual a veces se denominan células epitelioides. Los macrófagos activados se pueden fusionar para dar lugar a células gigantes multinucleadas. Los grupos de macrófagos activados, con frecuencia alrededor de fuentes de antígenos en forma de partículas, producen nódulos de tejido inflamatorio denominados granulomas (figura 13-12). La inflamación granulomatosa es una respuesta característica frente a algunos microorganismos persistentes, como *M. tuberculosis* y algunos hongos, y representa una forma de HSR crónica. La inflamación granulomatosa se asocia con frecuencia a fibrosis hística. Aunque la fibrosis normalmente es una «reacción de curación» a la lesión, también puede interferir con la función hística normal. De hecho, buena parte de la dificultad

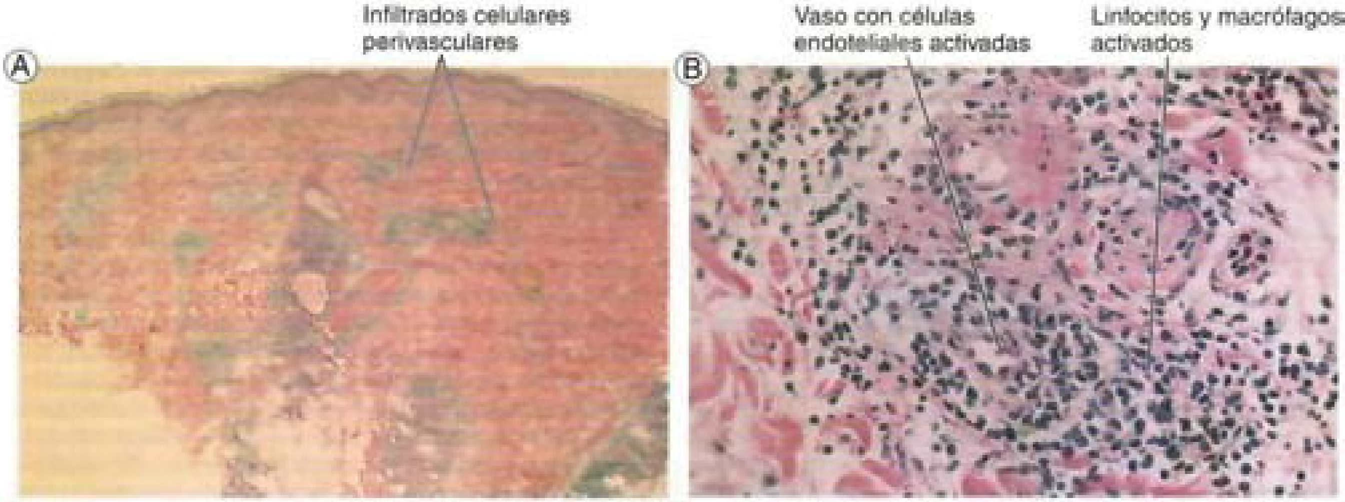

A
Infiltrados celulares perivasculares
B
Vaso con células endoteliales activadas
Linfocitos y macrófagos activados

FIGURA 13-11 **Morfología de una reacción de HSR.** El estudio histopatológico de la reacción cutánea que se ilustra en la figura 13-10 muestra infiltrados perivasculares de células mononucleares en la dermis **(A).** Con mayor aumento, se ve que el infiltrado está formado por linfocitos activados y macrófagos alrededor de los vasos sanguíneos pequeños, en los que las células endoteliales también están activadas **(B).** (Por cortesía del Dr. J. Faix, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.)

respiratoria asociada a la tuberculosis o a las micosis pulmonares crónicas está producida por la sustitución del pulmón normal por tejido fibrótico y no se puede atribuir directamente a los microorganismos.

Respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T_H2

La principal función efectora de los linfocitos T_H2 es favorecer las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y eosinófilos/mastocitos, que son protectoras frente a las infecciones por helmintos (figura 13-13). Los helmintos son demasiado grandes para ser fagocitados y pueden ser más resistentes a las actividades microbicidas de los macrófagos que la mayoría de las bacterias y los virus. Como ya se ha señalado, los linfocitos T_H2 secretan IL-4, IL-5 y IL-13. La IL-4 (y la IL-13) estimula la síntesis de anticuerpos IgE específicos del helminto, que opsonizan a los helmintos. Durante mucho tiempo se ha creído que los eosinófilos se unen a los helmintos recubiertos de IgE y son activados para destruir a los helmintos. Sin embargo, parece que el receptor de Fcε de los eosinófilos humanos carece de las cadenas de transducción de señales necesarias y, por tanto, estas células no pueden ser activadas por la IgE. Por el contrario, la IL-5, que también es sintetizada por los linfocitos T_H2, puede activar directamente los eosinófilos próximos a los helmintos. Los eosinófilos activados liberan el contenido de sus gránulos, incluyendo la proteína principal básica y la proteína principal catiónica, que son capaces de destruir incluso los tegumentos de los helmintos. Los mastocitos sí expresan receptores de Fcε funcionales, y pueden ser activados por los helmintos recubiertos de IgE, lo que da lugar a su desgranulación. El contenido de los gránulos de los mastocitos incluye aminas vasoactivas, citocinas como el TNF y mediadores lipídicos, todos los cuales inducen inflamación local, que también tiene como objetivo destruir a los parásitos.

Los anticuerpos estimulados por las citocinas de los linfocitos T_H2 no favorecen la fagocitosis ni activan el complemento de forma eficiente, aunque son capaces de neutralizar los microorganismos y las toxinas (véase capítulo 14). La IL-4 y la IL-13 también son capaces de activar los macrófagos para que expresen receptores de manosa y para que expresen enzimas que favorecen la síntesis de colágeno y la fibrosis. Este proceso se ha denominado «activación alternativa de los macrófagos», para distinguirlo de la activación inducida por el IFN-γ, que genera potentes funciones microbicidas y que ha sido denominada «activación clásica de los macrófagos». Los macrófagos que son activados por las citocinas de los linfocitos T_H2 contribuyen a la formación de granulomas y la reestructuración hística en el contexto de las infecciones parasitarias crónicas y de las enfermedades alérgicas, respectivamente. Las citocinas sintetizadas por los linfocitos T_H2 también participan en el bloqueo de la entrada y el favorecimiento de la expulsión de los microorganismos en los tejidos mucosos. La IL-13 estimula la producción de moco, y la IL-4 puede estimular la peristalsis en el tubo digestivo. Por tanto, los linfocitos T_H2 tienen una función importante en la «inmunidad de barrera» (defensa del huésped en las barreras con el entorno externo).

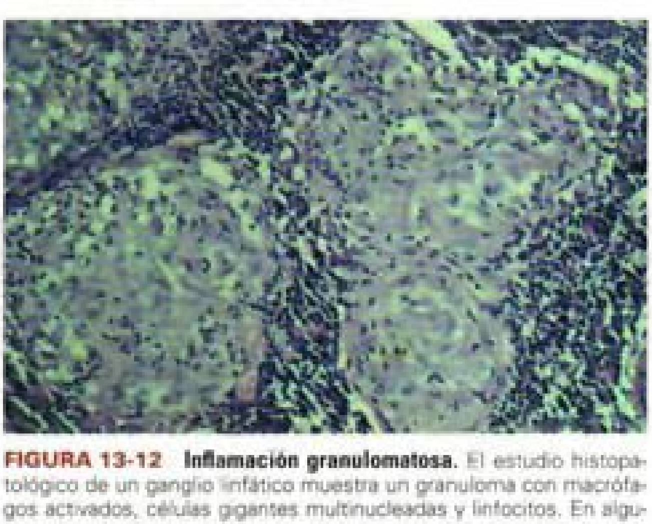


FIGURA 13-12 **Inflamación granulomatosa.** El estudio histopatológico de un ganglio linfático muestra un granuloma con macrófagos activados, células gigantes multinucleadas y linfocitos. En algunos granulomas puede haber una zona central de necrosis. Los estudios inmunohistoquímicos identificarían a los linfocitos como linfocitos T. Este tipo de inflamación es una reacción de HSR crónica frente a antígenos microbianos y de otro tipo persistentes. (Por cortesía del Dr. Henry Sanchez, Department of Pathology, University of California at San Francisco School of Medicine.)

El alojamiento selectivo de los linfocitos T_H2 en ciertos focos inflamatorios depende de citocinas particulares. Los linfocitos T_H2 expresan receptores de quimiocinas (p. ej., CCR3, CCR4 y CCR8) que se unen a quimiocinas (p. ej., CCL11, CCL24, CCL26, CCL7, CCL13, CCL17 y CCL22) que se expresan *en concentraciones elevadas en los focos de infección* por helmintos y en las reacciones alérgicas, particularmente en los tejidos mucosos.

Las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T_H2 son la causa subyacente de las reacciones alérgicas (véase capítulo 19), y pueden interferir con las respuestas inmunitarias protectoras mediadas por los linfocitos T_H1 frente a las infecciones intracelulares (véase capítulo 15).

Subpoblación T_H17 de los linfocitos T CD4$^+$

Estudios recientes han identificado una tercera subpoblación de linfocitos T CD4$^+$ efectores diferenciados en ratones. Estos linfocitos se han denominado linfocitos T_H17 porque la citocina característica que secretan es la IL-17. Estos linfocitos no sintetizan IFN-γ ni IL-4. De hecho, su diferenciación a partir de linfocitos T CD4$^+$ vírgenes es inhibida por la presencia de IFN-γ o de IL-4, lo que indica que los linfocitos T_H17 son una subpoblación única diferente de los linfocitos T_H1 y T_H2. La principal función de los linfocitos T_H17 parece ser la inducción de reacciones inflamatorias, particularmente las reacciones *ricas en neutrófilos. Por tanto, los linfocitos T_H17* pueden ser mediadores importantes de la lesión hística en enfermedades inflamatorias del mecanismo inmunitario. Se está estudiando de forma activa si también tienen una función esencial en la defensa frente a los patógenos infecciosos y si hay una subpoblación similar en los seres humanos.

Los linfocitos T_H17 se diferencian a partir de los linfocitos T CD4$^+$ vírgenes mediante estimulación por el antígeno en presencia de la citocina TGF-β, junto con IL-6, IL-1 u otras citocinas proinflamatorias. Se desconoce el origen del TGF-β en la diferenciación de los linfocitos T_H17. Se ha propuesto que la IL-6 y otras citocinas inflamatorias pueden ser sintetizadas precozmente en los focos de lesión hística y pueden favorecer la posterior respuesta destructiva mediada por linfocitos T_H17. Actualmente, se están identificando los factores de transcripción que participan en esta vía de diferenciación. La citocina IL-23, que está relacionada estrechamente con la citocina in*ductora de los linfocitos T_H1 IL-12, favorece la supervivencia y* el mantenimiento de los linfocitos T_H17 diferenciados. Es interesante señalar que el TGF-β estimula por sí solo el desarrollo de linfocitos T reguladores (véase capítulo 11); así, esta citocina puede favorecer tanto respuestas proinflamatorias (T_H17) como respuestas protectoras (linfocitos T reguladores), dependiendo de qué otras citocinas estén presentes en el entorno.

LINFOCITOS T CD8$^+$ EFECTORES: LINFOCITOS T CITOTÓXICOS

Los LTC CD8$^+$ son linfocitos T efectores que eliminan los microorganismos intracelulares, principalmente destruyendo las células infectadas. El desarrollo de una respuesta de LTC CD8$^+$ frente a la infección avanza por pasos similares a los que se han descrito para las respuestas de los linfocitos T CD4$^+$, incluyendo la estimulación primaria dependiente del antígeno de los linfocitos T CD8$^+$ vírgenes en los ganglios linfáticos, la expansión clonal, la diferenciación y la migración de los LTC diferenciados hasta los tejidos. Estos fenó*menos se han descrito en el capítulo 9. A continuación se* analiza la estimulación de los LTC diferenciados y la realización de sus funciones efectoras en los focos de infección.

Citotoxicidad mediada por los LTC

La destrucción celular por los LTC es específica del antígeno y dependiente del contacto. Los LTC destruyen dianas que expresan el mismo antígeno asociado a la clase I que desencadenó la proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$ de los que derivan, y no destruyen a células no infectadas adyacentes que no expresan este antígeno. De

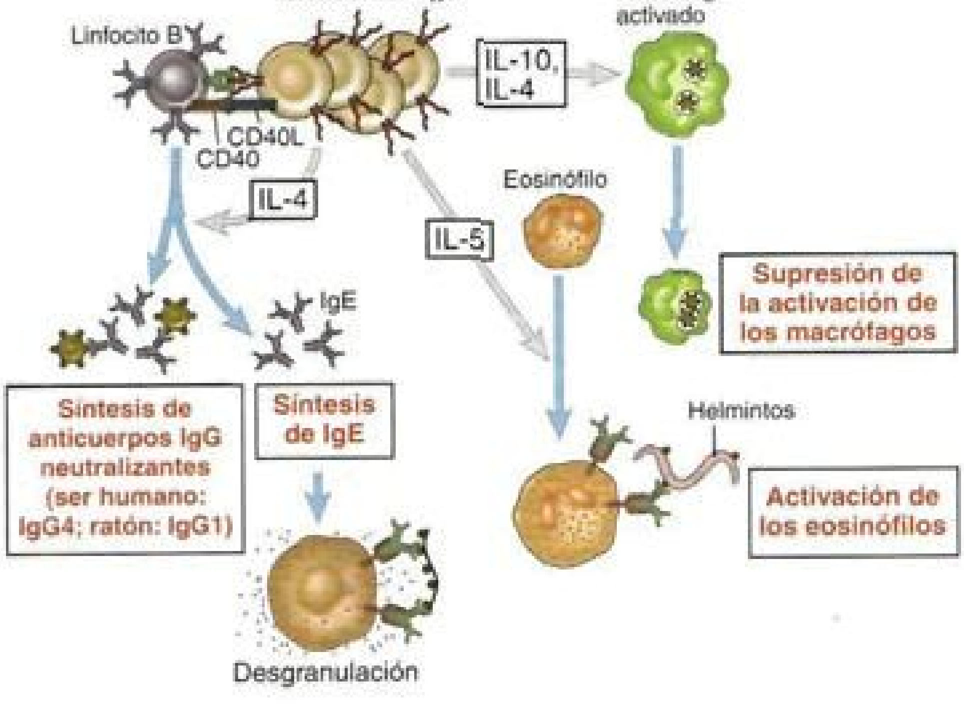

Linfocitos T_H2
Linfocito B
Macrófago activado
IL-10, IL-4
CD40L
CD40
IL-4
Eosinófilo
IL-5
IgE
Supresión de la activación de los macrófagos
Síntesis de anticuerpos IgG neutralizantes (ser humano: IgG4; ratón: IgG1)
Síntesis de IgE
Helmintos
Activación de los eosinófilos
Desgranulación

FIGURA 13-13 Funciones efectoras de los linfocitos T_H2. Los linfocitos T CD4$^+$ que se diferencian en linfocitos T_H2 secretan IL-4 y IL-5. La IL-4 actúa sobre los linfocitos B para estimular la síntesis de anticuerpos que se unen a los mastocitos, como la IgE. La IL-4 también es una citocina autocrina de crecimiento y de diferenciación para los linfocitos T_H2. La IL-5 activa los eosinófilos, una respuesta que es importante para la defensa frente a las infecciones por helmintos. Las citocinas de los linfocitos T_H2 también inhiben la activación de los macrófagos y las reacciones mediadas por los linfocitos T_H1. CPA, célula presentadora de antígenos.

hecho, incluso los propios LTC no se lesionan durante la destrucción de las células diana que expresan el antígeno. Esta especificidad de la función efectora de los LTC garantiza que las células normales no sean destruidas por la reacción de los LTC contra las células infectadas. La destrucción es muy específica, porque el punto de contacto del LTC con la célula diana que expresa el antígeno forma una «sinapsis inmunitaria» (véase capítulo 9), y las moléculas que realmente llevan a cabo la destrucción son secretadas hacia la sinapsis.

El proceso de destrucción de las células diana mediada por los LTC supone el reconocimiento del antígeno, la activación de los LTC, la aplicación del «golpe mortal» que destruye las células diana, y la liberación de los LTC (figura 13-14). Cada uno de estos pasos es controlado por proteínas e interacciones moleculares específicas.

Reconocimiento del antígeno y activación de los LTC

Los LTC se unen a las células diana, y reaccionan a ellas, utilizando su receptor del antígeno, su correceptor (CD8) y las moléculas de adhesión, como la integrina antígeno asociado a la función leucocítica-1 (LFA-1). Para que sean reconocidas en forma eficiente por los LTC, las células diana deben expresar moléculas del CPH de la clase I formando un complejo con un péptido (el complejo actúa como ligando para el receptor del linfocito T y el correceptor CD8) y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1, el principal ligando de LFA-1).

- Los conjugados de LTC unidos a las células diana se puede ver mediante microscopia, y la formación de conjugados es el preludio de la lisis de las células diana (figura 13-15).
- El contacto LTC-célula diana da lugar a la formación rápida de una sinapsis inmunitaria, en la que moléculas de adhesión, el RLT y moléculas transmisoras de señales se reorganizan en la membrana del LTC y se yuxtaponen a los ligandos de la membrana de la célula diana (véase figura 13-15).
- Los anticuerpos que bloquean cualquiera de estas interacciones inhiben la lisis mediada por LTC *in vitro*, lo que indica que todas estas interacciones actúan de forma cooperativa en el proceso de reconocimiento de las células diana por los LTC.

En el conjugado LTC-célula diana, los receptores del antígeno de los LTC reconocen a los péptidos asociados al CPH sobre la célula diana. Este reconocimiento incluye el agrupamiento de las proteínas de la membrana plasmática del linfocito T, incluyendo el RLT, CD8 y LFA-1, y el agrupamiento de los ligandos de estas moléculas en la membrana de la célula diana, incluyendo el complejo péptido/CPH e ICAM-1. Se forma una sinapsis inmunitaria entre las dos células y se generan señales bioquímicas que activan el LTC. Las señales bioquímicas son similares a las señales que participan en la activación de los linfocitos T cooperadores (véase capítulo 9). Las citocinas y otras señales procedentes de las células dendríticas, que son necesarias para la diferenciación de los linfocitos T $CD8^+$ vírgenes en LTC, no son necesarias para activar la función efectora de los LTC (es decir, la destrucción de las células diana). Por tanto, una vez que los linfocitos T $CD8^+$ específicos para un antígeno se han diferenciado en LTC completamente funcionales, pueden destruir cualquier célula nucleada que presente ese antígeno.

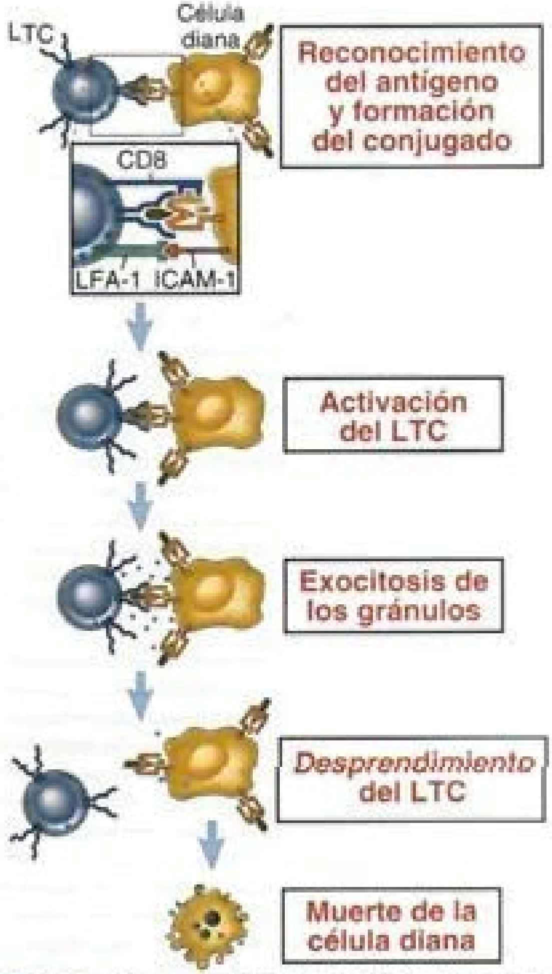

LTC
Célula diana
Reconocimiento del antígeno y formación del conjugado
CD8
LFA-1
ICAM-1
Activación del LTC
Exocitosis de los gránulos
Desprendimiento del LTC
Muerte de la célula diana

FIGURA 13-14 Pasos en la lisis de las células diana mediada por los LTC. Un LTC reconoce la célula diana que expresa el antígeno y es activado. La activación da lugar a la liberación del contenido de los gránulos desde el LTC, que asestan un golpe mortal a la célula diana. El LTC se puede separar y destruir otra célula diana mientras la primera diana sigue muriendo. Obsérvese que la formación de conjugados entre un LTC y su diana y la activación de los LTC también precisan interacciones entre las moléculas accesorias (LFA-1, CD8) de los LTC y sus ligandos específicos sobre las células diana; no se muestran estas interacciones.

Además del receptor de los linfocitos T, los LTC $CD8^+$ expresan receptores que también se expresan en los linfocitos NK y que contribuyen tanto a la regulación como a la activación de los LTC. Algunos de estos receptores pertenecen a la familia del receptor de inmunoglobulinas de los linfocitos citolíticos naturales (KIR), que se analizó en el capítulo 2, y reconocen moléculas de CPH de la clase I sobre las células diana, aunque no son específicos de un complejo péptido-CPH particular. Estos KIR transducen señales inhibidoras, que pueden actuar impidiendo que los LTC destruyan células normales y protegen a los LTC de la muerte celular inducida por la activación (véase capítulo 11). Además, los LTC expresan el receptor NKG2D, que se describió en el capítulo 2, y que reconoce a las moléculas similares al CPH de la clase I MICA, MICB y ULBP, que se expresan en las células infectadas o neoplásicas. NKG2D puede actuar suministrando señales, que actúan junto con el reconocimiento del antígeno por el RLT, para potenciar la actividad lítica.

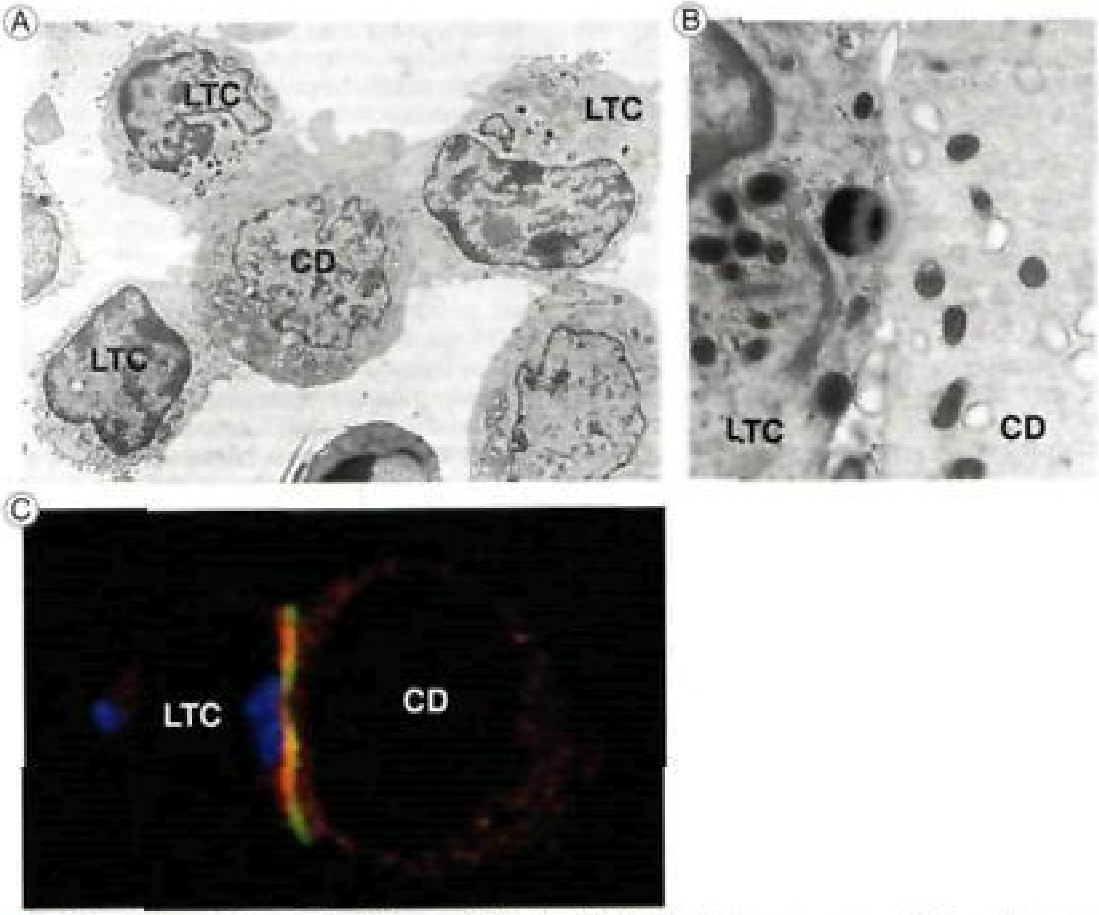


FIGURA 13-15 Sinapsis inmunitaria entre los LTC y una célula diana. A. Micrografía electrónica de tres LTC procedentes de una línea celular clonada específica para la molécula del CPH humano HLA-A2 unidas a una célula diana (CD) que expresa HLA-A2 en el primer minuto posterior a la mezcla de los LTC y las células diana. Obsérvese que en el LTC de la parte superior izquierda los gránulos se han redistribuido hacia la célula diana. (Por cortesía del Dr. P. Peters, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam). **B.** Micrografía electrónica del punto de contacto de las membranas entre un LTC *(izquierda)* y una célula diana *(derecha)*. Hay dos gránulos del LTC cerca de la sinapsis. También se ven varias mitocondrias. (Reproducido de Stinchcombe JC, G Bossi, S Booth and GM Griffiths. The immunological synapse of LTC contains a secretory domain and membrane bridges. Immunity 8:751-761, 2001, © Cell Press, con autorización de Elsevier.) **C.** Micrografía de fluorescencia confocal de una sinapsis inmunitaria entre un LTC *(izquierda)* y una célula diana *(derecha)* teñida con anticuerpos frente a las catepsinas de un gránulo secretor (azul), LFA-1 (verde) y la proteína citoesquelética talina (rojo). La imagen muestra la localización central del gránulo secretor y la localización periférica de la molécula de adhesión LFA-1 y de la proteína citoesquelética asociada talina. (Reproducido de Stinchcombe JC and GM Griffiths. The role of the secretory immunological synapse in killing by CD8⁺ LTC. Seminars in Immunology 15:301-305, © 2003 Elsevier Science Ltd., con autorización de Elsevier.)

Destrucción de las células diana por los LTC

A los pocos minutos de que el receptor del antígeno de los LTC reconozca a su antígeno péptido-CPH sobre una célula diana, la célula diana experimenta cambios que inducen la muerte mediante apoptosis. La muerte de la célula diana se produce durante las siguientes 2 a 6 horas y avanza incluso si el LTC se separa. Así, se dice que el LTC asesta un «golpe mortal» a la célula diana que da lugar a la muerte de la célula diana. El principal mecanismo de destrucción de la célula diana mediado por los LTC es la liberación de proteínas citotóxicas almacenadas dentro de gránulos citoplásmicos (también denominados lisosomas secretores) hacia la célula diana, desencadenando de esta forma la apoptosis de la célula diana (figura 13-16). Como ya se ha señalado, se forma rápidamente una sinapsis inmunitaria entre el LTC y la célula diana. Esta sinapsis se caracteriza por un anillo de aposición estrecha entre las membranas del LTC y la célula diana, mediada por la unión de LFA-1 a ICAM-1, y un hiato o espacio encerrado dentro del anillo. Dentro del anillo se pueden observar mediante microscopia con inmunofluorescencia diferentes regiones de la membrana del LTC, incluyendo un *parque de transmisión de señales, que incluye el RLT, la proteína cinasa Cθ y Lck,* un dominio secretor, que aparece como un espacio a un lado del parque de transmisión de señales. La activación del LTC induce la reorganización del citoesqueleto, de modo que el centro organizador de los microtúbulos del LTC se desplaza hacia la zona del citoplasma próxima al contacto con la célula diana. Los gránulos citoplásmicos del LTC son transportados a lo largo de los microtúbulos y se concentran en la región de la sinapsis, y la membrana del gránulo se fusiona con la membrana plasmática en el dominio secretor. La fusión de las membranas da lugar a la exocitosis del contenido de los gránulos del LTC en el espacio confinado dentro del anillo sináptico, entre las membranas plasmáticas del LTC y de la célula diana.

Los gránulos de los LTC (y de los linfocitos NK) contienen varias moléculas que contribuyen a la apoptosis de las células diana. Estas moléculas incluyen las **granzimas** A, B y

C, que son proteasas de serina que escinden proteínas después de los aspartatos; la **perforina**, una molécula perturbadora de la membrana homóloga a la proteína del complemento C9; y un proteoglucano sulfatado, **serglicina**, que tiene como función ensamblar un complejo que contiene granzimas y perforina. Es necesario que haya perforina y granzimas para la destrucción eficiente de las células diana por los LTC, y se sabe que la principal función de la perforina es facilitar la liberación de las granzimas en el citosol de la célula diana. Todavía no se conoce bien cómo se consigue esto. La perforina puede polimerizarse y formar poros acuosos en la membrana de la célula diana, a través de los cuales entran las granzimas, pero no hay ninguna demostración de que esto sea fundamental para la destrucción celular mediada por los LTC. Según otro modelo actual, se descargan complejos de granzima B, perforina y serglicina desde el LTC hasta la célula diana y son internalizados en los endosomas mediante endocitosis mediada por el receptor. La perforina puede actuar sobre la membrana endosómica para facilitar la liberación de las granzimas hacia el citoplasma de la célula diana. Una vez en el citoplasma, las granzimas escinden diversos sustratos que inician la muerte celular apoptósica. Algunas vías apoptósicas iniciadas por las granzimas implican a las caspasas (véase capítulo 11, cuadro 11-2). Por ejemplo, la granzima B activa a la caspasa-3, así como al miembro de la familia de Bcl-2, Bid, que activa la vía mitocondrial de la apoptosis (véase capítulo 11, cuadro 11-2). Las granzimas A y C también parecen inducir la apoptosis independientemente de las caspasas.

Los LTC utilizan otro mecanismo de destrucción, que es mediado por interacciones de las moléculas de membrana de los LTC y de las células diana. Después de su activación, los LTC expresan una proteína de membrana, denominada **ligando de Fas (FasL)**, que se une al receptor de muerte celular Fas, que se expresa en muchos tipos celulares. Esta interacción también da lugar a la activación de las caspasas y a la apoptosis de las células diana (capítulo 11, cuadro 11-2). Estudios con ratones con inactivación génica que carecen de perforina, granzima B o FasL indican que las proteínas de los gránulos son los principales mediadores de la destrucción por los LTC CD8⁺. Algunos linfocitos T CD4⁺ también son capaces de destruir células diana (que, por supuesto, deben expresar péptidos asociados al CPH de la clase II para ser reconocidas por los linfocitos CD4⁺). Los linfocitos T CD4⁺ son deficitarios en perforina y granzimas, y FasL puede ser más importante para su actividad crítica.

En las infecciones por microorganismos intracelulares, la actividad lítica de los LTC es importante para erradicar el reservorio de la infección. Además, las caspasas que son activadas en las células diana por las granzimas y por FasL escinden muchos sustratos y activan enzimas que degradan el ADN, pero no distinguen entre las proteínas del huésped y las proteínas microbianas. Por tanto, mediante la activación de las nucleasas de las células diana, los LTC pueden iniciar la destrucción del ADN microbiano, así como del genoma de la célula diana, eliminando de esta forma el ADN potencialmente infeccioso. Otra proteína que se encuentra en los gránulos de los LTC (y en los linfocitos NK), denominada granulisina, puede alterar la permeabilidad de las membranas de la célula diana y de los microorganismos.

Después de asestar el «golpe mortal», el LTC se libera de su célula diana, y este proceso se puede facilitar por disminuciones de la afinidad de las moléculas accesorias por sus ligandos. Esta liberación se produce habitualmente incluso antes de que la célula diana haya muerto. Los propios LTC no son lesionados durante la muerte de las células diana, pro-

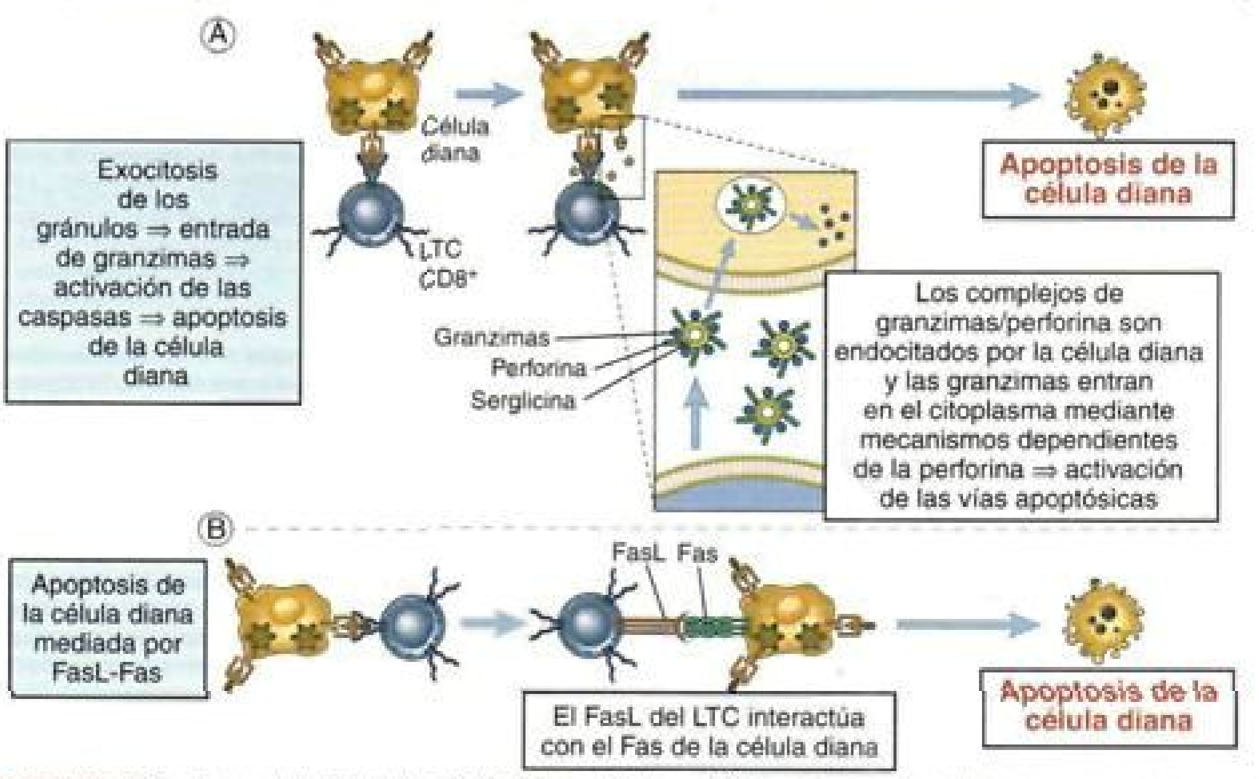

A
Exocitosis de los gránulos ⇒ entrada de granzimas ⇒ activación de las caspasas ⇒ apoptosis de la célula diana
Célula diana
LTC CD8⁺
Granzimas
Perforina
Serglicina
Apoptosis de la célula diana
Los complejos de granzimas/perforina son endocitados por la célula diana y las granzimas entran en el citoplasma mediante mecanismos dependientes de la perforina ⇒ activación de las vías apoptósicas
B
Apoptosis de la célula diana mediada por FasL-Fas
FasL
Fas
El FasL del LTC interactúa con el Fas de la célula diana
Apoptosis de la célula diana

FIGURA 13-16 Mecanismos de la lisis de las células diana mediada por LTC. Los LTC destruyen células diana mediante dos mecanismos principales. **A.** Se liberan complejos de perforina y granzimas desde el LTC por exocitosis de los gránulos y entran en las células diana. Las granzimas se liberan hacia el citoplasma de las células diana por un mecanismo dependiente de perforina, que induce la apoptosis. **B.** FasL que se expresa en los LTC activados se une a Fas de la superficie de las células diana e induce la apoptosis.

bablemente porque el proceso de exocitosis dirigida de los gránulos durante la lisis mediada por LTC libera preferentemente el contenido de los gránulos hacia la célula diana y lejos del LTC. Además, los gránulos de los LTC contienen una enzima proteolítica denominada catepsina B, que se libera hacia la superficie de los LTC después de la exocitosis de los gránulos, donde degrada las moléculas de perforina errantes que llegan a la proximidad de la membrana del LTC.

LINFOCITOS T DE MEMORIA

Las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T frente a un antígeno habitualmente dan lugar a la generación de linfocitos T de memoria específicos para ese antígeno, que pueden persistir durante años, incluso durante toda la vida. Estos linfocitos T de memoria son responsables de unas respuestas más rápidas y amplificadas cuando entran en contacto de nuevo con el mismo antígeno. Los linfocitos T de memoria son heterogéneos y pueden derivar de los linfocitos T CD4$^+$ o CD8$^+$ en varias fases de su diferenciación a partir de los precursores vírgenes. Por ejemplo, algunos linfocitos T de memoria CD4$^+$ pueden derivar de precursores antes del compromiso en el fenotipo T_H1 o T_H2, y cuando son activados por la nueva exposición al antígeno tienen la capacidad de seguir diferenciándose hacia una u otra subpoblación. Otros linfocitos T de memoria pueden proceder de precursores de linfocitos T_H1 o T_H2 completamente diferenciados y conservan sus perfiles de citocinas respectivos después de su reactivación. También puede haber linfocitos T CD8$^+$ de memoria que mantienen algunas de las características fenotípicas de los LTC efectores diferenciados.

Los linfocitos T de memoria CD4$^+$ y CD8$^+$ se pueden subdividir además en dos poblaciones generales, de acuerdo con sus propiedades de alojamiento preferencial y sus funciones efectoras. Los **linfocitos T de memoria centrales** expresan CCR7 y selectina L y se alojan en los ganglios linfáticos. Tienen una capacidad escasa de realizar funciones efectoras cuando encuentran el antígeno, aunque experimentan respuestas proliferativas rápidas y generan muchos linfocitos efectores después de la provocación con el antígeno. Por otro lado, los **linfocitos T de memoria efectores** no expresan CCR7 ni selectina L, y se alojan en los tejidos periféricos, especialmente las mucosas. Después de la estimulación antigénica, los linfocitos T de memoria efectores sintetizan citocinas efectoras, como IFN-γ, aunque no proliferan mucho. Por tanto, esta subpoblación efectora está equilibrada para una respuesta inicial rápida ante una exposición repetida a un microorganismo, pero la erradicación completa de la infección puede depender de los grandes números de efectores que se generan a partir de los linfocitos T de memoria centrales.

El mantenimiento de los linfocitos T de memoria depende de las citocinas que están presentes de forma constitutiva en los tejidos, y que favorecen una actividad proliferativa de bajo nivel. Una de estas citocinas es la IL-7, que es necesaria para la supervivencia y el mantenimiento de los linfocitos T de memoria, tanto CD4$^+$ como CD8$^+$, a partir de linfocitos activados por el antígeno. Como era predecible, los linfocitos T de memoria expresan concentraciones elevadas del receptor de la IL-7. (Recuérdese del capítulo 3 que la IL-7 también es importante para el mantenimiento de los linfocitos T vírgenes.) El mantenimiento de los linfocitos T de memoria CD8$^+$ también puede precisar IL-15. En respuesta a la IL-7 y/o la IL-15, los linfocitos T de memoria experimentan una proliferación de bajo nivel, que mantiene las poblaciones de los linfocitos T de memoria durante períodos de tiempo prolongados. Esta proliferación homeostática de los linfocitos T de memoria no precisa antígenos peptídicos ni moléculas del CPH.

RESUMEN

- La IC es la respuesta inmunitaria adaptativa frente a los microorganismos intracelulares. Es mediada por los linfocitos T y se puede transferir desde los individuos inmunizados a los individuos vírgenes mediante linfocitos T, pero no mediante anticuerpos.

- Los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ contribuyen a la IC, aunque cada subpoblación tiene funciones efectoras únicas para la erradicación de las infecciones.

- Las reacciones inmunitarias celulares constan de varios pasos: reconocimiento por los linfocitos T vírgenes de los antígenos péptido-CPH en los órganos linfáticos periféricos, expansión clonal de los linfocitos T y su diferenciación en células efectoras, migración de los linfocitos T efectores hacia el foco de infección o de provocación antigénica, y eliminación del microorganismo o antígeno.

- Los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ se pueden diferenciar en linfocitos T_H1 efectores especializados que secretan IFN-γ, lo que favorece la inmunidad mediada por fagocitos, o en linfocitos T_H2 que secretan IL-4 e IL-5, lo que favorece las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y eosinófilos/mastocitos. La diferenciación de los linfocitos T CD4$^+$ vírgenes hacia las subpoblaciones T_H1 y T_H2 está controlada por las citocinas sintetizadas por las CPA y por los propios linfocitos T, y es gobernada por factores de transcripción, como T-bet para la diferenciación de los linfocitos T_H1 y GATA-3 para la diferenciación de los linfocitos T_H2.

- Los linfocitos T_H1 CD4$^+$ reconocen antígenos de microorganismos que han sido ingeridos por fagocitos y activan los fagocitos para que destruyan los microorganismos. La activación de los macrófagos por los linfocitos T_H1 está mediada por el IFN-γ y por interacciones CD40L-CD40. Los macrófagos activados destruyen microorganismos fagocitados, estimulan la inflamación y reparan los tejidos lesionados. Si la infección no se ha resuelto totalmente, los macrófagos activados producen lesión hística y fibrosis.

- Los linfocitos T_H2 CD4$^+$ reconocen los antígenos sintetizados por algunos microorganismos extracelulares, como los helmintos, así como algunos antígenos ambientales asociados a la alergia. La IL-4, secretada por los linfocitos T_H2 activados, favorece el cambio de isotipo de los linfocitos B y la síntesis de IgE, que puede recubrir a los helmintos y mediar la desgranulación de los mastocitos y la inflamación. La IL-5 secretada por los linfocitos T_H2 activados activa directamente los eosinófilos para que liberen el contenido de sus gránulos, que lesiona el tegumento de los helmintos, aunque también puede lesionar los tejidos del huésped.

- Los linfocitos T_H17 $CD4^+$ constituyen otra subpoblación de linfocitos T efectores especializados que se caracterizan por la secreción de IL-17 y que favorecen las respuestas inflamatorias ricas en neutrófilos. Los linfocitos T_H17 pueden ser importantes en la génesis de la lesión hística en las enfermedades autoinmunitarias y en la protección frente a algunas infecciones por microorganismos. La diferenciación de los linfocitos T_H17 a partir de los precursores vírgenes es estimulada por una combinación de las citocinas TGF-β e IL-6.

- Los LTC $CD8^+$ destruyen células que expresan péptidos derivados de antígenos citosólicos (p. ej., antígenos víricos) que son presentados asociados a moléculas del CPH de la clase I. La lisis mediada por los LTC está mediada principalmente por la exocitosis de los gránulos, que libera granzimas y perforina. La perforina facilita la entrada de las granzimas en el citoplasma de las células diana, y las granzimas inician varias vías de apoptosis. Los LTC también expresan FasL, que se une al Fas de la membrana de la célula diana y desencadena la apoptosis de la célula diana.

- Los linfocitos T de memoria se generan durante las respuestas de la IC, y se mantienen durante años posteriormente por la acción de citocinas como IL-7 e IL-15. Los linfocitos T de memoria centrales se alojan en los tejidos linfáticos y responden a la nueva exposición al antígeno mediante proliferación y generación de linfocitos efectores. Los linfocitos T de memoria efectores se alojan en localizaciones mucosas y responden al antígeno secretando citocinas.

Bibliografía seleccionada

Boehm U, T Klamp, M Groot, and JC Howard. Cellular responses to interferon-gamma. Annual Review of Immunology 15:749–795, 1997.

Bossi G, and GM Griffiths. CTL secretory lysosomes: biogenesis and secretion of a harmful organelle. Seminars in Immunology 17:87–94, 2005.

Bradley LM, L Haynes, and SL Swain. IL-7: maintaining T-cell memory and achieving homeostasis. Trends in Immunology 26:172–176, 2005.

Catalfamo M, and PA Henkart. Perforin and the granule exocytosis cytotoxicity pathway. Current Opinion in Immunology 15:522–527, 2003.

Farrar JD, H Asnagli, and KM Murphy. T helper subset development: roles of instruction, selection, and transcription. Journal of Clinical Investigation 109:431–435, 2002.

Fry TJ, and CL Mackall. The many faces of IL-7: from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance. Journal of Immunology 174:6571–6576, 2005.

Gordon S. Alternative macrophage activation of macrophages. Nature Reviews Immunology 3:23–35, 2003.

Gourley TS, EJ Wherry, D Masopust, and R Ahmed. Generation and maintenance of immunological memory. Seminars in Immunology 16:323–333, 2004.

Grewal IS, and RA Flavell. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity. Annual Review of Immunology 16:111–135, 1998.

Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-derived T-cell polarization. Nature Reviews Immunology 3:984–993, 2003.

Lanzavecchia A, and F Sallusto. Understanding the generation and function of memory T cell subsets. Current Opinion in Immunology 17:326–332, 2005.

Lee GR, ST Kim, CG Spilianakis, PE Fields, and RA Flavell. T helper cell differentiation: regulation by cis elements and epigenetics. Immunity 24:369–379, 2006.

Lieberman J. The ABCs of granule-mediated cytotoxicity: new weapons in the arsenal. Nature Reviews Immunology 3:361–370, 2003.

Lord SJ, RV Rajotte, GS Korbutt, and RC Bleackley. Granzyme B: a natural born killer. Immunological Reviews 193:31–38, 2003.

Murphy KM, and SL Reiner. The lineage decisions of helper T cells. Nature Reviews Immunology 2:933–944, 2002.

Oxenius A, RM Zinkernagel, and H Hengartner. $CD4^+$ T cell induction and effector functions: a comparison of immunity against soluble antigens and viral infections. Advances in Immunology 70:313–367, 1998.

Raja SM, SS Metkar, and CJ Froelich. Cytotoxic granule-mediated apoptosis: unraveling the complex mechanism. Current Opinion in Immunology 15:528–532, 2003.

Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. Immunology Today 18:263–267, 1997.

Russell JH, and TJ Ley. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. Annual Review of Immunology 20:323–370, 2002.

Sallusto F, J Geginat, and A Lanzavecchia. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. Annual Review of Immunology 22:745–763, 2004.

Seder RA, and R Ahmed. Similarities and differences in $CD4^+$ and $CD8^+$ effector and memory T cell generation. Nature Immunology 4:835–842, 2003.

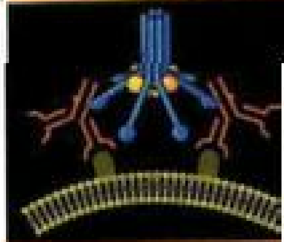
Szabo SJ, BM Sullivan, SL Peng, and LH Glimcher. Molecular mechanisms regulating the Th1 response. Annual Review of Immunology 21:713–758, 2003.

Von Andrian UH, and CR Mackay. T-cell function and migration. New England Journal of Medicine 343:1020–1034, 2000.

Weaver CT, LE Harrington, PR Mangan, M Gavrieli, and KM Murphy. T_H17: an effector CD4 T cell lineage wih regulatory T cell ties. Immunity 24:677–688, 2006.

Wong P, and EG Pamer. CD8 T cell responses to infectious pathogens. Annual Review of Immunology 21:29–70, 2003.

Capítulo 14



MECANISMOS EFECTORES DE LA INMUNIDAD HUMORAL

Visión general de la inmunidad humoral, 321

Neutralización de microorganismos y toxinas microbianas, 323

Opsonización y fagocitosis mediada por anticuerpos, 324
- Receptores de Fc de los fagocitos, 324
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, 328

Sistema del complemento, 329
- Vías de activación del complemento, 330
- Receptores para las proteínas del complemento, 336
- Regulación de la activación del complemento, 339
- Funciones del complemento, 341
- Evasión del complemento por los microorganismos, 345

Funciones de los anticuerpos en zonas *anatómicas especiales*, 346
- Inmunidad de las mucosas, 346
- Inmunidad neonatal, 346

Resumen, 347

La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos secretados y su función fisiológica consiste en la defensa contra los microorganismos extracelulares y las toxinas microbianas. Este tipo de inmunidad contrasta con la inmunidad celular, el otro brazo efector del sistema inmunitario adaptativo, que está mediada por linfocitos T y sirve para erradicar microorganismos que infectan y viven dentro de las células del huésped (véase capítulo 13). Von Behring y Kitasato descubrieron en 1890 la inmunidad humoral frente a las toxinas microbianas como una forma de inmunidad que podía transferirse de individuos inmunizados a individuos sin inmunizar a través del suero. *Los tipos de microorganismos que se combaten mediante la inmunidad humoral son las bacterias extracelulares, los hongos e incluso algunos microbios intracelulares obligados, como los virus, que son dianas de los anticuerpos antes de que infecten las células o cuando se liberan de las células infectadas.* Los defectos en la síntesis de anticuerpos dan lugar a una mayor predisposición a padecer infecciones por muchos microorganismos extracelulares, incluyendo bacterias, hongos y virus. Las vacunas más eficaces inducen protección principalmente estimulando la síntesis de anticuerpos. Aparte de sus importantes funciones protectoras, en las personas alérgicas y en algunas enfermedades autoinmunitarias algunos anticuerpos específicos pueden ser perjudiciales y mediar la lesión tisular. En este capítulo analizaremos los mecanismos efectores utilizados por los anticuerpos para eliminar antígenos. La estructura de los anticuerpos se describió en el capítulo 4 y el proceso de síntesis de anticuerpos en el capítulo 10.

VISIÓN GENERAL DE LA INMUNIDAD HUMORAL

Las funciones efectoras de los anticuerpos son la neutralización y la eliminación de los microorganismos infecciosos y las toxinas microbianas (figura 14-1). Como veremos más adelante, la eliminación de antígenos mediada por anticuerpos requiere la participación de otros sistemas efectores, tales como fagocitos y proteínas del complemento. Antes de describir cada uno de estos mecanismos efectores es importante resumir las características generales de las funciones efectoras de los anticuerpos.

- ***Los anticuerpos son producidos por los linfocitos B y las células plasmáticas en los órganos linfáticos y la médula ósea, pero realizan sus funciones efectoras en zonas lejanas a las de su síntesis.*** Los anticuerpos sintetizados en los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea pueden entrar en la sangre y después circular hasta cualquier lugar en el

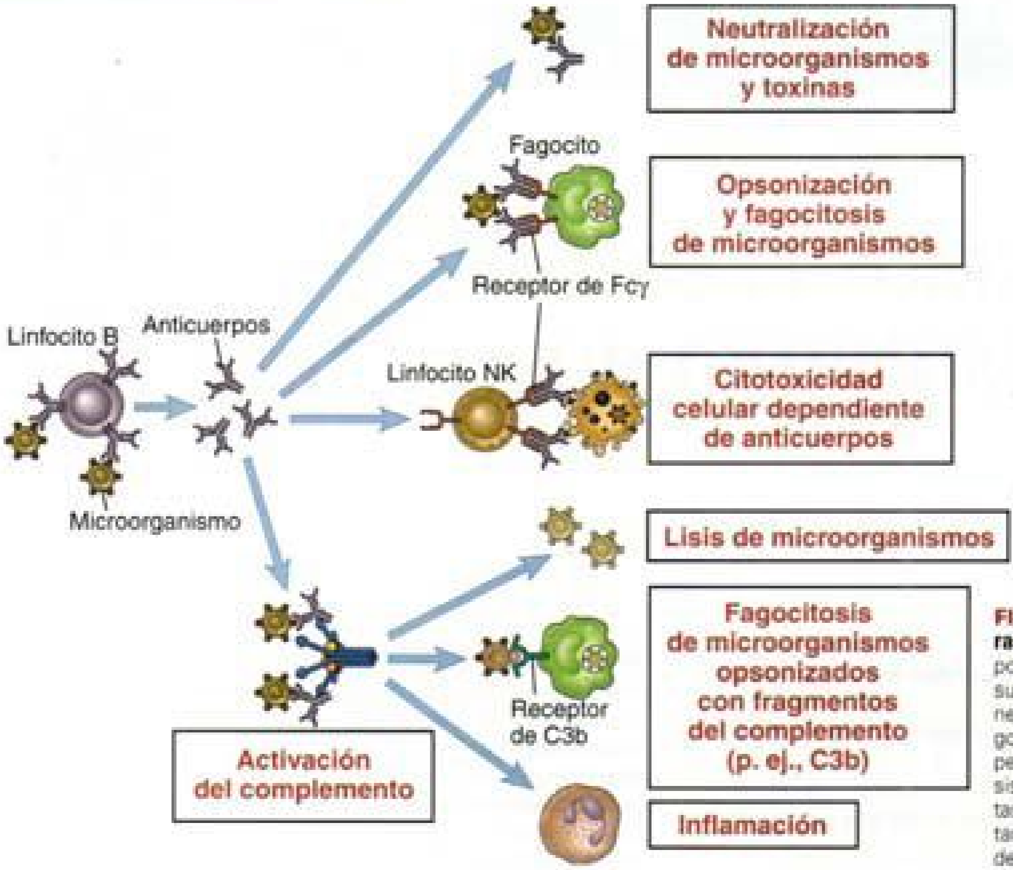

Neutralización de microorganismos y toxinas
Fagocito
Opsonización y fagocitosis de microorganismos
Receptor de Fcγ
Linfocito B
Anticuerpos
Linfocito NK
Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
Microorganismo
Lisis de microorganismos
Fagocitosis de microorganismos opsonizados con fragmentos del complemento (p. ej., C3b)
Receptor de C3b
Activación del complemento
Inflamación

FIGURA 14-1 Funciones efectoras de los anticuerpos. Los anticuerpos frente a los microorganismos (y sus toxinas, que no se muestran) los neutralizan, los opsonizan para la fagocitosis y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y activan el sistema del complemento. Las distintas funciones efectoras pueden estar mediadas por distintos isotipos de anticuerpos.

que haya antígenos. Los anticuerpos sintetizados en los tejidos linfáticos asociados a las mucosas son transportados a través de las barreras epiteliales hacia las luces de los órganos mucosos; por ejemplo, en el intestino y en las vías respiratorias los anticuerpos de la superficie luminal del epitelio inhiben la entrada de microorganismos ingeridos e inhalados. Los anticuerpos entran en las secreciones mucosas, donde participan en la defensa frente a los microorganismos ingeridos o inhalados, y en la sangre, desde la que son capaces de circular a cualquier lugar donde exista un antígeno. Por tanto, la fase efectora de la inmunidad humoral es sistémica, a pesar de que el reconocimiento inicial y las fases de activación tienen lugar en el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfático de las mucosas. Los anticuerpos también se transportan activamente a través de la placenta a la circulación del feto en desarrollo. En la inmunidad celular, los linfocitos T activados son capaces de migrar a focos periféricos de infección e inflamación, pero no pasan a las secreciones mucosas ni atraviesan la placenta.

- ***Los anticuerpos que median la inmunidad protectora pueden derivar de células plasmáticas productoras de anticuerpos de vida corta o de vida larga después de la activación de los linfocitos B vírgenes o de memoria*** (véase capítulo 10, figura 10-2). La primera exposición a un microorganismo o un antígeno, por infección o por vacunación, conduce a la activación de los linfocitos B vírgenes y a su diferenciación en células productoras de anticuerpos y células de memoria. La exposición posterior a los mismos antígenos da lugar a la activación de los linfocitos B de memoria y a una respuesta humoral más intensa y rápida. Las células plasmáticas que se producen en las primeras fases de una respuesta inmunitaria o que proceden de los linfocitos B de la zona marginal o B-1 tienden a tener una vida corta. Por el contrario, las células plasmáticas secretoras de anticuerpos con cambio de la clase y derivadas del centro germinal migran hacia la médula ósea y persisten en este lugar, donde siguen produciendo anticuerpos durante años después de que se haya eliminado el antígeno. La mayor parte de la IgG del suero en individuos normales surge de estas células productoras de anticuerpos de vida larga, que fueron inducidas por la exposición a diversos antígenos durante la vida del individuo. Si una persona inmunizada previamente entra en contacto con el antígeno, como un microorganismo, la concentración de anticuerpos circulantes producidos por las células productoras de anticuerpos persistentes proporciona una protección inmediata contra la infección. Al mismo tiempo, el antígeno activa a los linfocitos B de memoria de vida larga, que generan una mayor explosión de anticuerpos que aportan la segunda y más eficaz onda de protección.
- ***Muchas de las funciones efectoras de los anticuerpos están mediadas por las regiones constantes de las cadenas pesadas de las moléculas de Ig y los distintos isotipos de las cadenas pesadas de Ig participan en funciones efectoras diferentes*** (tabla 14-1). Por ejemplo, algunas subclases de IgG se unen a los receptores de Fc de los fagocitos y estimulan la fagocitosis de las partículas rodeadas de anticuerpos, los anticuerpos IgM y algunas IgG activan el sistema del complemento y la IgE se une a los receptores de Fc de los mastocitos y eosinófilos y desencadena su activación. Cada uno de estos mecanismos efectores se analiza más adelante en este mismo capítulo. El sistema in-

Tabla 14-1. Funciones de los isotipos de anticuerpos

Isotipo de anticuerpo	Funciones efectoras específicas de isotipo
IgG	Opsonización de antígenos para su fagocitosis por macrófagos y neutrófilos Activación de la vía clásica del complemento Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por linfocitos NK y macrófagos Inmunidad neonatal: paso de los anticuerpos de la madre a través de la placenta y el intestino Inhibición por retroalimentación de la activación de los linfocitos B
IgM	Activación de la vía clásica del complemento Receptor antigénico de los linfocitos B vírgenes*
IgA	Inmunidad de las mucosas: secreción de IgA a la luz de los aparatos digestivo y respiratorio Activación del complemento por la vía de la lecitina o por la vía alternativa
IgE	Desgranulación de los mastocitos (reacciones de hipersensibilidad inmediata)
IgD	Receptor antigénico de linfocitos B vírgenes*

*Estas funciones están mediadas por anticuerpos de membrana y no por anticuerpos secretados.

munitario humoral está especializado de tal manera que los diferentes microorganismos o exposiciones a antígenos provocan cambios en los linfocitos B para que produzcan los isotipos de Ig que sean mejores para combatir a estos microorganismos. El principal estímulo para el cambio de isotipo durante el proceso de activación de los linfocitos B son las citocinas sintetizadas por los linfocitos T cooperadores, junto al ligando de CD40 expresado por los linfocitos T cooperadores (véase capítulo 10). Los *distintos tipos de microorganismos estimulan el desarrollo* de linfocitos T cooperadores, como las subpoblaciones T_H1 y T_H2, que sintetizan distintos grupos de citocinas y, por tanto, inducen el cambio en los linfocitos B a diferentes isotipos de cadenas pesadas. Por ejemplo, los virus y muchas bacterias estimulan la síntesis de isotipos de IgG dependientes de T_H1 que se unen a los fagocitos y linfocitos NK (citolíticos naturales) y activan el complemento, mientras que los parásitos helmínticos estimulan la producción de anticuerpos IgE dependientes de T_H2, que se unen a los eosinófilos y los activan. Los fagocitos, los linfocitos NK y el complemento son eficaces para eliminar muchos virus y bacterias. Por el contrario, los parásitos helmínticos estimulan las respuestas de los linfocitos T_H2 y la síntesis de anticuerpos IgE dependientes de T_H2, que se unen a los mastocitos y los basófilos y los activan. Las citocinas liberadas por estas células activan a los eosinófilos. Los eosinófilos son especialmente potentes en la destrucción de los helmintos. La neutralización es la única función de los anticuerpos que está mediada completamente por la unión al antígeno y no requiere la participación de las regiones constantes de las Ig.

- ***Aunque muchas funciones efectoras de los anticuerpos están mediadas por las regiones constantes de las cadenas pesadas, todas estas funciones se desencadenan por la unión de los antígenos a las regiones variables.*** La unión de los anticuerpos a un antígeno multivalente, como un polisacárido o un epítopo repetido sobre una superficie microbiana, acerca las regiones Fc de los anticuerpos, y este agrupamiento de las moléculas de anticuerpos produce la activación del complemento y permite que los anticuerpos activen a los receptores de Fc de los fagocitos. El requisito de que exista una unión antigénica asegura que los anticuerpos sólo activen los distintos mecanismos efectores cuando son necesarios, es decir, cuando el anticuerpo encuentra y se une a antígenos específicos, no cuando está circulando en una forma sin antígeno.

Tras esta introducción a la inmunidad humoral, pasamos a describir las diferentes funciones de los anticuerpos en la defensa del huésped.

NEUTRALIZACIÓN DE MICROORGANISMOS Y TOXINAS MICROBIANAS

Los anticuerpos contra los microorganismos y las toxinas microbianas bloquean su unión a los receptores celulares (figura 14-2). De esta forma, los anticuerpos inhiben o «neutralizan» la infecciosidad de los microorganismos y también los posibles efectos perjudiciales de la infección. Muchos microbios entran en las células del huésped mediante la unión de determinadas moléculas de superficie a proteínas de las células del huésped. Por ejemplo, el virus de la gripe utiliza la hemaglutinina de su envuelta para infectar las células epiteliales respiratorias, mientras que las bacterias gramnegativas usan sus vellosidades para fijarse e infectar diversas células del huésped. Los anticuerpos que se unen a estas estructuras microbianas interfieren en la capacidad de los microorganismos para interaccionar con los receptores celulares y de esta manera pueden evitar la infección por medio de obstáculos estéricos. En algunos casos, pueden unirse muy pocas moléculas de anticuerpo a un microorganismo e inducir cambios de conformación en sus moléculas de superficie que impiden *al microorganismo interaccionar con los receptores celulares*; dichas interacciones son ejemplos de los efectos alostéricos de los anticuerpos. Muchas toxinas microbianas también provocan efectos patológicos mediante la unión a receptores celulares específicos. Por ejemplo, la toxina del tétanos se fija a receptores celulares de la placa motora terminal de las uniones neuromusculares e inhibe la transmisión neuromuscular, lo que origina parálisis, mientras que la contra la toxina diftérica se une a receptores celulares y penetra en distintas células, en las que inhibe la síntesis de proteínas. Los anticuerpos antitoxina obstaculizan estéricamente las interacciones de las toxinas con las células del huésped y evitan que las toxinas causen daño tisular y enfermedad.

La neutralización mediada por anticuerpos de los microorganismos y las toxinas requiere únicamente la presencia de las regiones de unión a antígenos de los anticuerpos. Por tanto, dicha neutralización puede estar mediada por anticuerpos de cualquier isotipo en la circulación y en las secre-

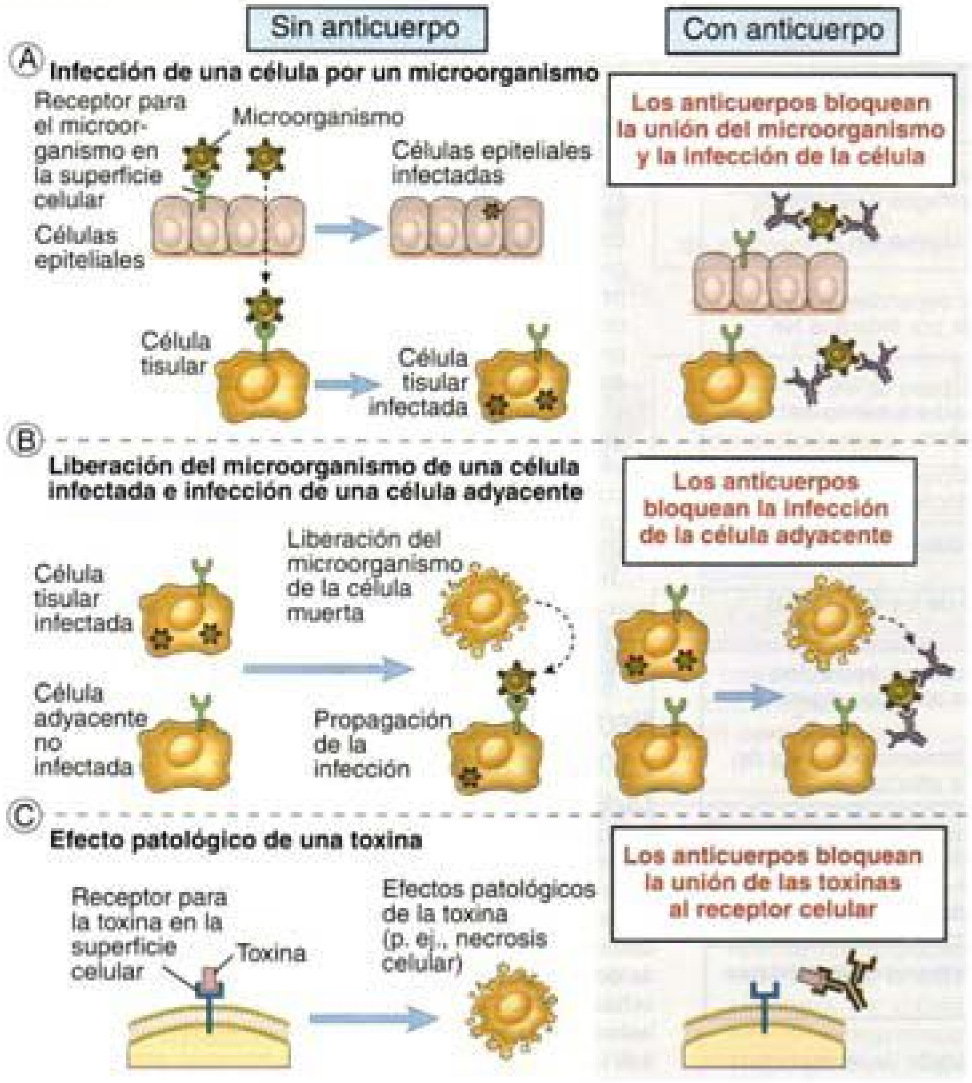

Sin anticuerpo
Con anticuerpo
A
Infección de una célula por un microorganismo
Receptor para el microorganismo en la superficie celular
Microorganismo
Células epiteliales
Células epiteliales infectadas
Célula tisular
Célula tisular infectada
Los anticuerpos bloquean la unión del microorganismo y la infección de la célula
B
Liberación del microorganismo de una célula infectada e infección de una célula adyacente
Célula tisular infectada
Liberación del microorganismo de la célula muerta
Célula adyacente no infectada
Propagación de la infección
Los anticuerpos bloquean la infección de la célula adyacente
C
Efecto patológico de una toxina
Receptor para la toxina en la superficie celular
Toxina
Efectos patológicos de la toxina (p. ej., necrosis celular)
Los anticuerpos bloquean la unión de las toxinas al receptor celular

FIGURA 14-2 Neutralización de microorganismos y toxinas por anticuerpos. A. Los anticuerpos evitan la unión de los microorganismos a las células y bloquean así la capacidad de los microorganismos de infectar las células del huésped. **B.** Los anticuerpos inhiben la propagación de los microorganismos de una célula infectada a otra adyacente no infectada. **C.** Los anticuerpos bloquean la fijación de las toxinas a las células e inhiben así los efectos patológicos de las toxinas.

ciones mucosas y experimentalmente también pueden estar mediadas por los fragmentos Fab o $F(ab)_2$ de anticuerpos específicos. La mayor parte de los anticuerpos neutralizantes de la sangre son del isotipo IgG; en los órganos mucosos son del isotipo IgA. Los anticuerpos neutralizantes más eficaces son aquellos con afinidades altas por sus antígenos. Los anticuerpos de afinidad alta se producen por el proceso de maduración de la afinidad (véase capítulo 10). Muchas vacunas profilácticas actúan mediante la estimulación de la síntesis de anticuerpos neutralizantes de alta afinidad (tabla 14-2). Un mecanismo que los microorganismos han desarrollado para evitar la inmunidad del huésped consiste en mutar los antígenos de superficie que son dianas para los anticuerpos neutralizantes (véase capítulo 15).

OPSONIZACIÓN Y FAGOCITOSIS MEDIADA POR ANTICUERPOS

Los anticuerpos del isotipo IgG recubren (opsonizan) a los microorganismos y estimulan su fagocitosis al unirse a receptores de Fc sobre los fagocitos. Los fagocitos mononucleares y los neutrófilos fagocitan los microorganismos como preludio de su destrucción y degradación intracelular. Estos fagocitos expresan distintos receptores de superficie que se unen directamente a los microorganismos y los fagocitan, incluso sin anticuerpos, lo que constituye un mecanismo de inmunidad innata (véase capítulo 2). La eficacia de este proceso mejora llamativamente si el fagocito se puede fijar a las partículas con una afinidad alta (figura 14-3). Los fagocitos mononucleares y los neutrófilos expresan receptores para las porciones Fc de los anticuerpos IgG que se unen específicamente a partículas rodeadas de anticuerpos (opsonizadas). Los microorganismos también pueden ser opsonizados mediante un producto de la activación del complemento denominado C3b y fagocitarse mediante la unión al receptor de C3b de los leucocitos. (Este procesoque se describe más adelante en este capítulo). El proceso de recubrir a las partículas para permitir su fagocitosis se llama **opsonización** y las sustancias que realizan esta función, tales como los anticuerpos y las proteínas del complemento, se denominan opsoninas específicas.

Receptores de Fc de los fagocitos

Los receptores de Fc de los leucocitos estimulan la fagocitosis de las partículas opsonizadas y liberan señales que estimu-

Tabla 14-2. Inmunidad humoral inducida por las vacunas

Enfermedad infecciosa	Vacuna	Mecanismo de inmunidad protectora
Poliomielitis	Virus de la poliomielitis oral atenuado	Neutralización del virus por anticuerpos IgA de las mucosas
Tétanos, difteria	Toxoides	Neutralización de las toxinas mediante anticuerpos IgG sistémicos
Hepatitis A o B	Proteínas biosintéticas de la envoltura del virus	Neutralización del virus mediante anticuerpos IgG sistémicos
Neumonía neumocócica, *Haemophilus*	Vacunas conjugadas compuestas de proteínas y polisacáridos de la cápsula bacteriana	Opsonización y fagocitosis mediada por anticuerpos IgM e IgG, de forma directa o secundaria a la activación del complemento

Se enumeran ejemplos de vacunas que actúan estimulando la inmunidad humoral protectora.

lan las actividades microbicidas de los leucocitos. Los receptores de Fc para diferentes isotipos de cadenas pesadas de Ig se expresan en muchas poblaciones de leucocitos y tienen varias funciones en la inmunidad (cuadro 14-1). De estos receptores de Fc, los más importantes para la fagocitosis de las partículas opsonizadas son los receptores para las cadenas pesadas de los anticuerpos IgG, los denominados receptores de Fcγ. Hay tres tipos de receptores de Fcγ, que tienen diferentes afinidades por las cadenas pesadas de las distintas subclases de IgG y que se expresan en diferentes tipos de células. El principal receptor Fcγ fagocítico de alta afinidad se denomina FcγRI (CD64). Este receptor se une a las IgG1 e IgG3 humanas intensamente, con una K_d de 10^{-8} a 10^{-9} M. (En ratones, el receptor FcγRI de alta afinidad se une preferentemente a los anticuerpos IgG2a e IgG2b.) El FcγRI está compuesto de una cadena alfa que se une al Fc y se expresa asociada a un homodímero unido por enlaces disulfuro de una proteína transmisora de señales denominada cadena gamma del FcR, que es homóloga a la cadena ζ de transducción de señales del complejo receptor de linfocitos T (RLT). La cadena gamma del FcR, al igual que la cadena ζ del RLT, contiene secuencias de activación tirosínicas inmunorreceptores (ITAM) en su parte citoplásmica y son necesarios para la transducción de señales y la expresión en superficie del receptor Fc completo.

La fagocitosis de las partículas recubiertas de IgG está mediada por la fijación de las porciones Fc de los anticuerpos opsonizantes a los receptores Fcγ que están en la superficie de los fagocitos. Por tanto, los subtipos de IgG que se unen mejor a estos receptores (IgG1 e IgG3) son las opsoninas más eficientes a la hora de estimular la fagocitosis. Las moléculas de anticuerpo fijadas a la superficie de un microorganismo o antígeno macromolecular forman enlaces multivalentes y se unen a los receptores de Fc de los fagocitos con una avidez mucho mayor que los anticuerpos que circulan libres. Por esta razón, los FcγRI se fijan a los anticuerpos unidos a los antígenos mucho más que a los anticuerpos que circulan libres. La fijación secuencial de los receptores de Fc a las partículas recubiertas de anticuerpos desencadena su ingestión e interiorización en vesículas fagocíticas. Estos fagosomas se fusionan después con lisosomas y las partículas fagocitadas se destruyen en los fagolisosomas (véase capítulo 2, figura 2-4).

La unión de las partículas opsonizadas a los receptores de Fc de los fagocitos, en especial a FcγRI, también activa a los fagocitos a través de señales transmitidas por la cadena gamma del FcR. La cadena gamma del FcR, igual que la cadena ζ del RLT, contiene secuencias de activación del inmunorreceptor tirosínicas (ITAM) en su porción citoplásmica y son necesarias para la transducción de señales y la expresión

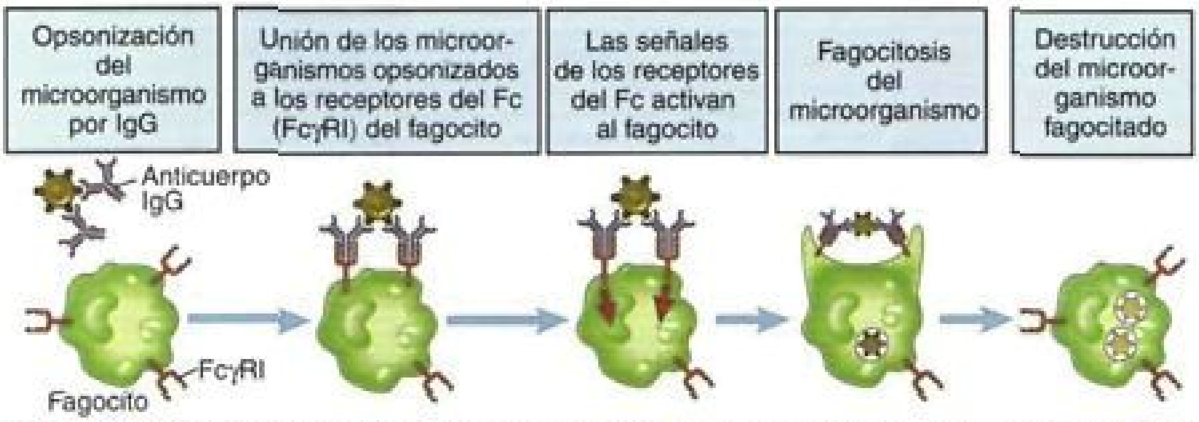

Opsonización del microorganismo por IgG
Unión de los microorganismos opsonizados a los receptores del Fc (FcγRI) del fagocito
Las señales de los receptores del Fc activan al fagocito
Fagocitosis del microorganismo
Destrucción del microorganismo fagocitado
Anticuerpo IgG
FcγRI
Fagocito

FIGURA 14-3 Opsonización y fagocitosis de los microorganismos mediadas por anticuerpos. Los anticuerpos de ciertas subclases de IgG se unen a los microorganismos y son entonces reconocidos por los receptores de Fc de los fagocitos. Las señales de los receptores de Fc estimulan la fagocitosis de los microorganismos opsonizados y activan los fagocitos para que destruyan estos microorganismos.

Cuadro 14-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: RECEPTORES DE Fc DE LOS LEUCOCITOS

Los leucocitos expresan receptores de superficie celular que se unen específicamente a la región Fc de varios isotipos y subtipos de Ig. Los receptores de Fc de los neutrófilos y los macrófagos median la fagocitosis de partículas opsonizadas y la activación de los leucocitos para que destruyan las partículas fagocitadas. Los receptores de Fc de los linfocitos NK intervienen en la activación de estas células para que destruyan las células diana recubiertas de anticuerpos. Los receptores de Fc de los linfocitos B disminuyen las respuestas de anticuerpos. Dos receptores de Fc no leucocíticos se expresan en las células epiteliales y median el transporte transepitelial de anticuerpos. Se describen aquí los receptores de Fc específicos de los leucocitos que median las respuestas funcionales, en concreto, los receptores FcγRI, FcγRII, FcγRIII, FcεRI, FcεRII y FcαR (véase tabla).

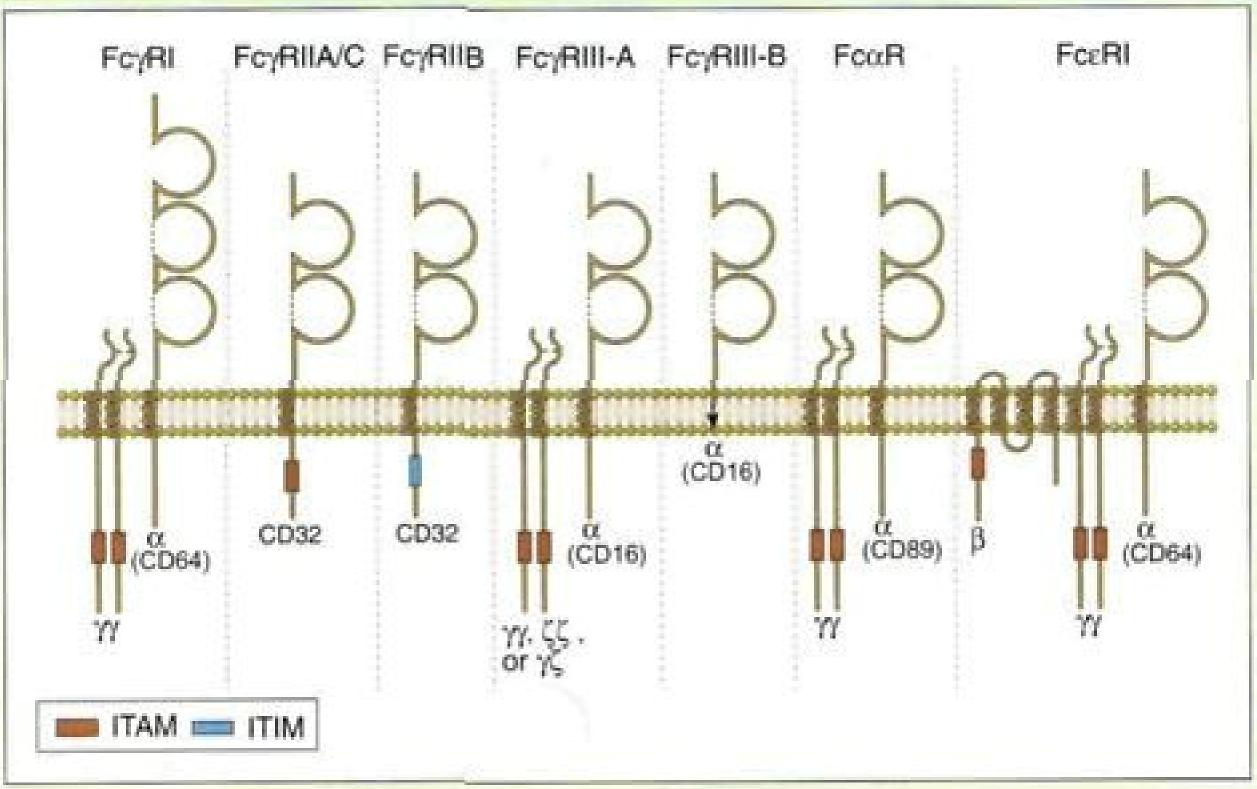
Cada uno de estos FcR leucocíticos contienen una cadena polipeptídica de unión al Fc, denominada cadena alfa, que es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las diferencias en las especificidades o afinidades de cada FcR por los diferentes isotipos de IgG se basan en las diferencias estructurales de estas cadenas alfa. En todos los FcR, excepto FcγRII, la cadena alfa se asocia a una o más cadenas polipeptídicas adicionales implicadas en la transducción de señales, denominadas cadenas beta y gamma (véase figura). Las funciones de transmisión de señales del FcγRII están mediadas por el tallo citoplásmico de la cadena alfa.

Existen tres tipos distintos de receptores de Fcγ, que tienen afinidades diferentes por las cadenas pesadas de diferentes subclases de IgG. El receptor FcgFcγ fagocítico principal, FcγRI (CD64), se expresa sobre los macrófagos y los neutrófilos y es un receptor de afinidad alta por IgG1 e IgG3 (en seres humanos). La extensa región amino terminal extracelular del receptor polipeptídico se pliega en tres dominios similares a Ig en tándem. La cadena alfa de unión al Fc del FcγRI se asocia a un homodímero unido por enlaces disulfuro de una proteína transmisora de señales denominada cadena gamma del FcR. Esta cadena gamma también se encuentra en los complejos de transmisión de señales asociados a FcγRIII, FcαR y FcεRI. La cadena gamma tiene una corta región amino terminal extracelular, pero presenta una región carboxílica terminal citoplásmica extensa con similitud estructural con la cadena ζ del complejo RLT. Al igual que la cadena ζ del RLT, la cadena gamma del FcR contiene una secuencia de activación del inmunorreceptor tirosínico (ITAM), que acopla el agrupamiento de receptores con la activación de las tirosina cinasas. La transcripción del gen de FcγRI se estimula por la citocina IFN-γ, que activa a los macrófagos y, por esta razón, los macrófagos activados expresan concentraciones más altas de receptores que los monocitos en reposo.

Tanto los seres humanos como los ratones expresan dos clases diferentes de receptores de baja afinidad por IgG, denominados FcγRII (CD32) y FcγRIII (CD16). FcγRII se expresa en los fagocitos y otros tipos de células y se une a ciertos subtipos de IgG humana (IgG1 e IgG3) con una afinidad suficientemente baja (Kd 10^{-6} M) para que las moléculas monoméricas de IgG sean incapaces de ocupar este receptor en las concentraciones fisiológicas de los anticuerpos. Así, FcγRII se une a IgG principalmente cuando el anticuerpo forma parte de inmunocomplejos o se encuentra sobre microorganismos o células opsonizadas, que muestran agrupaciones de regiones Fc. En los seres humanos existen tres isoformas diferentes de FcγRII (denominadas A, B y C) que surgen de cortes y empalmes alternativos del ARN. Estas isoformas tienen dominios intracelulares y especificidades por sus ligandos similares, pero difieren en la estructura del tallo citoplásmico, la distribución celular y las funciones. FcγRIIA se expresa en los neutrófilos y fagocitos mononucleares y probablemente participa en la fagocitosis de las partículas opsonizadas. FcγRIIA también se expresa en ciertos tipos de células endoteliales vasculares y otros tipos celulares

FcR	Afinidad por inmunoglobulinas	Distribución celular	Función
FcγRI (CD64)	Alta ($K_d \sim 10^{-9}$ M); se une a IgG1 e IgG3, puede unirse a IgG monomérica	Macrófagos, neutrófilos y también eosinófilos	Fagocitosis; activación de fagocitos
FcγRIIA (CD32)	Baja ($K_d > 10^{-7}$ M)	Macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas	Fagocitosis; activación celular (ineficaz)
FcγRIIB (CD32)	Baja ($K_d > 10^{-7}$ M)	Linfocitos B	Inhibición de linfocitos B por retroalimentación
FcγRIIIA (CD16)	Baja ($K_d > 10^{-6}$ M)	Linfocitos NK	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
FcγRIIIB (CD16)	Baja ($K_d > 10^{-6}$ M); proteína unida a GPI	Neutrófilos y otras células	Fagocitosis (ineficiente)
FcεRI	Alta ($K_d > 10^{-10}$ M); se une a IgE monomérica	Mastocitos, basófilos, eosinófilos	Activación celular (desgranulación)
FcεRII (CD23)	Baja ($K_d > 10^{-7}$ M)	Linfocitos B, eosinófilos, células de Langerhans	Desconocida
FcαR (CD89)	Baja ($K_d > 10^{-6}$ M)	Neutrófilos, eosinófilos, monocitos	¿Activación celular?

Abreviaturas: GPI, glucosilfosfatidilinositol; NK, citolítico natural.



Composición de la subunidades de los receptores de Fc. Los modelos esquemáticos de los diferentes receptores de Fc humanos ilustran las cadenas α de unión a Fc y las subunidades de transducción de señales.

en los que su función es desconocida; puede tener importancia en la unión a moléculas diferentes de Ig, como las lipoproteínas. El extremo carboxílico de FcγRIIA y FcγRIIC contiene ITAM y, al unirse a partículas o células agrupadas recubiertas de Ig G1 o IgG3, puede enviar una señal de activación a los fagocitos. FcγRIIB se expresa exclusivamente en los linfocitos, especialmente de estirpe B. El extremo carboxílico intracelular de esta isoforma contiene una secuencia de inhibición del inmunorreceptor tirosínica (ITIM) que puede enviar señales inhibidoras, contrarrestando las señales positivas enviadas a los linfocitos B por el entrecruzamiento inducido por antígenos de las Ig de membrana. Por tanto, la agrupación de FcγRIIB, inducida por la ocupación con IgG1 o IgG3 polivalentes, puede detener la activación del linfocito B (véase capítulo 10, figura 10-19).

La porción extracelular de unión al ligando de FcγRIII (CD16) es similar a FcγRII en estructura, afinidad y especificidad por la IgG. Dos genes distintos codifican esta molécula en los seres humanos. La isoforma FcγRIIIA, producto del gen A, es una proteína transmembranosa expresada principalmente por los linfocitos NK. FcγRIIIA se asocia a homodímeros de la cadena gamma del FcR, homodímeros de la cadena ζ de los RLT o heterodímeros compuestos por la cadena gamma y la cadena ζ del FcR. Esta asociación es necesaria para su expresión en la superficie celular y, a través de los ITAM de estas cadenas señalizadoras, puede enviar señales intracelulares activadoras. La agrupación de receptores inducida por la ocupación con IgG1 o IgG3 unidos a la superficie de la célula diana activa a los linfocitos NK para que destruyan las células diana, mediando así la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. La isoforma FcγRIIIB, producto del gen B, es una proteína unida a glucosilfosfatidilinositol (GPI) que expresan los neutrófilos; no media la fagocitosis ni desencadena la activación de los neutrófilos.

FcεRI es un receptor de IgE expresado principalmente en los mastocitos y los basófilos (véase capítulo 19). La afinidad de este receptor por IgE es sumamente alta (K_d 10^{-10}M) y por eso se une fácilmente a las moléculas monoméricas de IgE, incluso en concentraciones inferiores a las normales de este isotipo de anticuerpo en el plasma. La cadena alfa que se une a IgE se asocia a una cadena beta y a un homodímero de cadenas gamma del FcR. La cadena beta atraviesa la membrana plasmática cuatro veces; tanto el extremo carboxílico como el amino son intracelulares y el primero tiene un ITAM. El entrecruzamiento mediado por el antígeno de IgE que está unido previamente a FcεRI produce la activación y desgranulación de los mastocitos o basófilos, lo que desencadena reacciones de hipersensibilidad inmediata (capítulo 19). FcεRI también se expresa en los eosinófilos, donde puede mediar la citotoxicidad celular mediada por IgE, un mecanismo de defensa frente a los helmintos. FcεRI se expresa de forma variabley en las células presentadoras de antígenos, como monocitos, células de Langerhans y células dendríticas tisulares. La función de FcεRI en estas células presentadoras de antígenos es desconocida.

FcεRII humano (CD23) es una lectina de tipo C que se une a la IgE con baja afinidad. Existe en dos formas: CD23a se expresa constitucionalmente en los linfocitos B y CD23b se induce por IL-4 en linfocitos T, células de Langerhans, monocitos, macrófagos y eosinófilos. Ambas formas median la endocitosis de las partículas recubiertas de IgE. La función fisiológica de este receptor no se conoce.

FcαR (CD89) es un receptor de IgA expresado en neutrófilos, monocitos y eosinófilos. Su cadena alfa de unión a los ligandos se asocia a un homodímero de cadenas gamma del FcR.

Como se señaló antes, al unirse a las moléculas de Ig, la mayoría de los FcR actúan para activar las células por las que son expresados. La activación requiere el entrecruzamiento de los

(Continúa)

Cuadro 14-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: RECEPTORES DE Fc DE LOS LEUCOCITOS *(cont.)*

FcR por varias moléculas de Ig agrupadas (p. ej., en microorganismos recubiertos de Ig o inmunocomplejos). El entrecruzamiento de las cadenas alfa que se unen a los ligandos del FcR da lugar a acontecimientos de transducción de señales que son similares a las que ocurren después del entrecruzamiento por los antígenos de los receptores de linfocitos (véase capítulo 9). Estas señales incluyen la fosforilación de tirosina mediada por cinasa Src de los ITAM en las cadenas de transmisión de señales de los FcR, el reclutamiento mediado por el dominio SH-2 de la familia de cinasas Syk en las ITAM, la activación de PI-3 cinasa, la atracción de moléculas adaptadoras, tales como SLP-76 y BLNK y el reclutamiento de enzimas como fosfolipasa cg y la familia de cinasas Tec. Estos acontecimientos conducen a la generación de trifosfato de inositol y diacilglicerol y a una movilización mantenida del calcio. Las respuestas a estos mediadores en los leucocitos consisten en la transcripción de genes que codifican citocinas, mediadores inflamatorios y enzimas microbicidas y la movilización del citoesqueleto que da lugar a fagocitosis, exocitosis de los gránulos y migración celular.

El entrecruzamiento mediado por inmunocomplejos del FcγRIIB inhibidor en los linfocitos B produce la fosforilación de tirosina de los ITIM en el tallo citoplásmico, el reclutamiento y la activación de la fosfatasa SHIP y la consiguiente inhibición mediada por receptores de las vías de activación dependientes de ITAM del linfocito B. FcγRIIB puede generar también señales proapoptósicas independientes de ITIM, que pueden ser uno de los mecanismos para mantener la tolerancia de los linfocitos B periféricos. Además, FcγRIIB se expresa en los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos y puede ser importante en la regulación de las respuestas de estas células generadas por la activación de FcR.

Las funciones fisiológicas de los FcR se han estudiado mediante la generación de ratones incapaces de expresar estas moléculas. La falta de la cadena gamma del FcR en ratones produce una pérdida de la expresión de FcγRI, FcγRII y FcεRI. Estos animales tienen dificultades para eliminar los microorganismos opsonizados y desencadenar reacciones inflamatorias frente a inmunocomplejos.

de superficie del receptor de Fc completo. El agrupamiento de FcγRI por los agregados de IgG unida al antígeno da lugar a la activación de cinasas de la familia Src que fosforilan los residuos de tirosina de los motivos ITAM de la cola citoplásmica de la cadena gamma del FcR, contribuyendo de esta forma al reclutamiento y la activación de la tirosina cinasa Syk, y posteriormente de diversas vías de transmisión de señales distales. El proceso de activación de los fagocitos es muy similar, en un sentido mecánico, a la activación del receptor de los linfocitos B y del RLT, como se ha analizado en los capítulos 9 y 10. La inducción de la transducción de señales por FcγRI en los fagocitos activa la síntesis de diversas moléculas microbicidas. Una consecuencia de la activación fagocítica es la producción de la enzima oxidasa de los fagocitos, que cataliza la generación intracelular de intermediarios reactivos del oxígeno que son citotóxicos para los microorganismos fagocitados. Además, los leucocitos que son activados por sus receptores Fc secretan enzimas hidrolíticas e intermediarios reactivos del oxígeno al medio externo, que son capaces de destruir los microorganismos extracelulares demasiado grandes para ser fagocitados. Estos mismos productos tóxicos pueden lesionar los tejidos; este mecanismo de lesión tisular mediada por anticuerpos es importante en las enfermedades por hipersensibilidad (capítulo 18). Los ratones carentes de la cadena de unión al Fc del FcγRI o la cadena gamma transductora de señales del FcR presentan una deficiencia en las defensas mediadas por anticuerpos contra los microorganismos y no desarrollan algunas formas de daño tisular mediado por anticuerpos IgG, lo que demuestra la función esencial de los receptores Fc en estos procesos.

La expresión del FcγRI en los macrófagos se estimula por interferón gamma (IFN-γ), una citocina activadora de los macrófagos. Los isotipos de anticuerpos que se unen mejor a los receptores Fcγ (como IgG2a en ratones) se producen también como consecuencia de un cambio de isotipo en los linfocitos B mediado por IFN-γ. Además, IFN-γ estimula directamente las actividades microbicidas de los fagocitos (véase capítulo 13). Por tanto, IFN-γ es un ejemplo excelente de una citocina con acciones múltiples que participan de forma coordinada en un mecanismo de defensa del huésped, concretamente, en la eliminación de microorganismos por los fagocitos.

El receptor FcγRIIB

El receptor FcγRIIB es un receptor de Fc inhibidor que ya se ha descrito en el contexto de la transmisión de señales inhibidora en los linfocitos B (véase capítulo 10). Este receptor se expresa en muchas otras células inmunitarias, como fagocitos y células dendríticas, y tiene una secuencia ITIM en su cola citoplásmica. En los fagocitos, la ocupación de FcγRIIB puede atenuar la transmisión de señales procedente de otros receptores activadores, como FcγRI. Un tratamiento algo empírico, pero con frecuencia útil, para muchas enfermedades autoinmunitarias ha sido la administración intravenosa de mezclas de IgG humana (IGIV). La IGIV induce la expresión de FcγRIIB sobre los fagocitos mediante un mecanismo mal conocido y también puede ocupar FcγRIIB para que envíe señales inhibidoras a los fagocitos, atenuando de esta forma la inflamación. Un mecanismo alternativo mediante el cual la IGIV puede mejorar la enfermedad se analizará más adelante en este capítulo en el contexto de la función de FcRn, el receptor de Fc neonatal, en la regulación de la semivida de los anticuerpos.

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Los linfocitos NK y otros leucocitos se unen a las células recubiertas por anticuerpos mediante los receptores de Fc y destruyen estas células. Este proceso se denomina citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) (figura 14-4). Se describió por primera vez como una función de los linfocitos NK, que utilizan su receptor de Fc, FcγRIII, para unirse a las células recubiertas de anticuerpos. El FcγRIII es un receptor de baja afinidad que se fija a moléculas de IgG agrupadas sobre la superficie celular y no se une a la IgG monomérica circulante. Por tanto, la CCDA sólo ocurre cuando la célula diana está recubierta de moléculas de an-

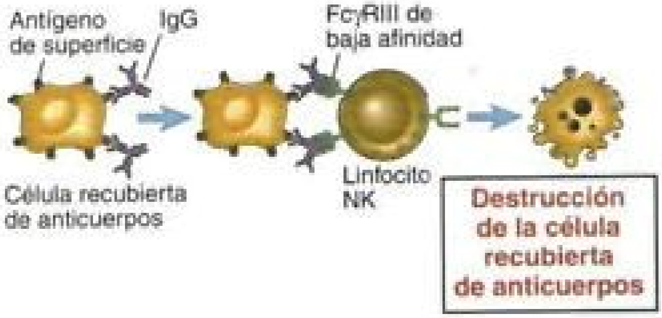

Antígeno de superficie
IgG
FcγRIII de baja afinidad
Célula recubierta de anticuerpos
Linfocito NK
Destrucción de la célula recubierta de anticuerpos

FIGURA 14-4 **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. A.** Los anticuerpos de ciertas subclases de IgG se unen a las células (p. ej., a células infectadas) y las regiones Fc de los anticuerpos unidos son reconocidas por un receptor de Fcγ de los linfocitos NK. Los linfocitos NK se activan y destruyen las células recubiertas de anticuerpos. Presumiblemente, los linfocitos NK pueden lisar incluso células que expresan el CPH de la clase I cuando estas células están opsonizadas, ya que la estimulación mediada por el receptor de Fc puede superar la acción inhibidora de los receptores inhibidores de los linfocitos NK que reconocen el CPH de la clase I (véase capítulo 12).

ticuerpos, mientras que la IgG libre en plasma no activa los linfocitos NK ni tampoco compite eficazmente con la IgG unida a las células por su fijación al FcγRIII. La unión al FcγRIII de las células diana rodeadas de anticuerpos activa al linfocito NK para que sintetice y secrete citocinas, como IFN-γ, así como para que libere el contenido de sus gránulos, que median las funciones mortales de este tipo celular (véase capítulo 2). La CCDA puede demostrarse fácilmente *in vitro*, pero su importancia en la defensa del huésped contra los microorganismos no se ha confirmado de forma definitiva.

Eliminación de los helmintos mediada por anticuerpos

Los anticuerpos, los mastocitos y los eosinófilos actúan juntos para mediar la expulsión y la muerte de algunos parásitos helmínticos. Los helmintos (gusanos) son demasiado grandes para ser englobados por los fagocitos, y sus tegumentos son relativamente resistentes a los productos microbicidas de los neutrófilos y los macrófagos. Sin embargo, pueden morir por la acción de una proteína catiónica tóxica, conocida como la proteína básica principal, presente en los gránulos de los eosinófilos. Los anticuerpos IgG e IgA que recubren a los helmintos se pueden unir a los receptores de Fc de los eosinófilos y producir la desgranulación de estas células, liberando la proteína básica y otros contenidos de los gránulos de los eosinófilos que matan a los parásitos. Además, los anticuerpos IgE que reconocen los antígenos sobre la superficie de los helmintos pueden iniciar la desgranulación local de los mastocitos a través del receptor de IgE de elevada afinidad (véase cuadro 14-1 y capítulo 19). Los mediadores de los mastocitos pueden contribuir a la broncoconstricción y al aumento de la motilidad local que contribuye a la expulsión de los helmintos desde lugares como las vías respiratorias y la luz del tubo digestivo. Las quimiocinas y citocinas liberadas por los mastocitos activados pueden atraer eosinófilos y producir también su desgranulación. Los eosinófilos se pueden unir también, mediante los receptores de Fcε, a la IgE unida a los parásitos. Sin embargo, el receptor Fcε de los eosinófilos humanos parece carecer de la cadena beta, que es necesaria para la transducción de señales. Por tanto, la IgE se puede unir a los eosinófilos pero no puede activarlos.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento es uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad humoral y también es un importante mecanismo efector de la inmunidad innata. Hemos descrito ya brevemente la función del complemento en la inmunidad innata en el capítulo 2. Aquí describimos la activación y regulación del complemento con más detalle.

El nombre del sistema del complemento deriva de los experimentos realizados por Jules Bordet poco después del descubrimiento de los anticuerpos. Este investigador demostró que, si se añadía a las bacterias un suero fresco que contenía un anticuerpo antibacteriano a temperatura fisiológica (37 °C), las bacterias se lisaban. Sin embargo, si se calentaba el suero a 56 °C o más, este perdía su capacidad lítica. Esta pérdida de la capacidad lítica no se debía a la falta de actividad de los anticuerpos, ya que estos son termoestables e incluso el suero caliente era capaz de aglutinar las bacterias. Bordet concluyó que el suero debía contener otro componente termolábil que ayuda, o complementa, la función lítica de los anticuerpos; este componente recibió más tarde el nombre de complemento.

El sistema del complemento consta de proteínas séricas y de superficie celular que interactúan entre ellas y con otras moléculas del sistema inmunitario de una forma sumamente regulada. Las proteínas del complemento son proteínas plasmáticas que normalmente están inactivas; sólo se activan en determinadas circunstancias para generar productos que intervienen en varias funciones efectoras del complemento. Varias características de la activación del complemento son esenciales para su función normal.

- ***La activación del complemento supone la proteólisis secuencial de proteínas para generar enzimas con actividad proteolítica.*** Las proteínas que adquieren la actividad enzimática proteolítica mediante la acción de otras proteasas se llaman cimógenos. El proceso de activación secuencial de cimógenos, es decir, la cascada enzimática, también es característica de los sistemas de coagulación y de las cininas. Las cascadas proteolíticas permiten una amplificación tremenda, ya que cada molécula de enzima activada en un escalón puede provocar la activación de múltiples moléculas de enzimas en el escalón siguiente.
- ***Los productos de la activación del complemento se unen de forma covalente a la superficie de las células microbianas o a los anticuerpos fijados a los microorganismos y otros antígenos.*** En la fase líquida, las proteínas del complemento son inactivas o activas sólo transitoriamente (durante segundos) y se activan de forma estable después de unirse a los microorganismos o los anticuerpos. Muchos de los productos activos de la escisión de las proteínas del complemento también se unen covalentemente a los microorganismos, anticuerpos y tejidos en que el complemento se encuentra activado. Esta característica asegura que la activación completa y, por tanto, las

funciones biológicas del sistema del complemento se limiten a las superficies de las células microbianas o a los sitios de unión de los anticuerpos a los antígenos y no suceda en la sangre.

- ***La activación del complemento se inhibe mediante proteínas reguladoras que están presentes en las células normales del huésped y ausentes en los microorganismos.*** Las proteínas reguladoras son una adaptación de las células normales que reducen al mínimo el daño mediado por el complemento de las células del huésped. Los microorganismos carecen de estas proteínas reguladoras, lo que permite la activación del complemento en las superficies microbianas.

Vías de activación del complemento

Hay tres vías principales de activación del complemento: la vía clásica, que se activa por ciertos isotipos de anticuerpos unidos a antígenos; la vía alternativa, que se activa sobre las superficies de las células microbianas sin los anticuerpos; y la vía de la lectina, que se activa por una lectina plasmática que se une a manosas sobre los microorganismos (figura 14-5). Los nombres de vía *clásica* y *alternativa* surgieron porque la vía clásica se descubrió y describió en primer lugar, aunque la vía alternativa es filogenéticamente más antigua. Aunque las vías de activación del complemento difieren en cómo se inician, todas desencadenan la generación de complejos enzimáticos que son capaces de escindir la proteína más abundante del complemento, C3. Las vías alternativa y de la lectina son mecanismos efectores de la inmunidad innata, mientras que la vía clásica es un mecanismo de la inmunidad humoral.

El acontecimiento central en la activación del complemento es la proteólisis de la proteína del complemento C3 para generar productos biológicamente activos y la posterior unión covalente de un producto de C3, denominado C3b, a las superficies de las células microbianas o a los anticuerpos unidos a antígenos (véase figura 14-5). La activación del complemento depende de la generación de dos complejos proteolíticos, la C3-convertasa, que escinde C3 en dos fragmentos proteolíticos denominados C3a y C3b, y la C5-convertasa, que escinde C5 en C5a y C5b. La activación del complemento consta de unos pasos iniciales, que originan la proteólisis de C3, y de unos pasos finales que llevan a la formación de un complejo proteínico que lisa las células. Los pasos iniciales de la activación del complemento generan dos productos proteolíticos de C3, denominados C3a y C3b. Por convención, los productos proteolíticos de cada proteína del complemento se identifican por sufijos en letras minúsculas, en los que a se refiere al producto más pequeño y b al más grande.

C3b se une covalentemente a la superficie de la célula microbiana o a las moléculas de anticuerpos. Todas las funciones biológicas del complemento dependen de la escisión proteolítica de C3. Por ejemplo, la activación del complemento estimula la fagocitosis porque los leucocitos expresan receptores para C3b. Los péptidos producidos por la proteólisis de C3 (y de otras proteínas del complemento) estimulan la inflamación. La C5-convertasa se ensambla después de la generación previa de C3b, y esta última convertasa contribuye tanto a la inflamación (por la generación del fragmento C5a) como a la formación de poros en las membranas de las dianas microbianas. Las vías de la activación del complemento difieren en cómo se sintetiza C3b, aunque siguen una secuencia común de reacciones después de la escisión de C5.

Con esta introducción, describiremos de una forma más detallada las vías alternativa y clásica.

Vía alternativa

La vía alternativa de activación del complemento da lugar a la proteólisis de C3 y la unión estable de su producto de degradación, C3b, a las superficies microbianas, sin participación de los anticuerpos (figura 14-6 y tabla 14-3). La proteína C3 contiene un enlace tioéster reactivo que está oculto en un dominio relativamente grande conocido como dominio tioéster. Cuando C3 es escindido, la proteína C3b experimenta un importante cambio conformacional y el dominio tioéster se despliega, exponiendo el enlace tioéster reactivo previamente oculto. Normalmente, C3 se escinde constantemente en el plasma en tasas bajas para generar C3b en un proceso que recibe el nombre de «activación basal de C3». Una pequeña cantidad de C3b puede unirse de forma covalente a la superficie de las células, incluidos los microorganismos. Un enlace tioéster interno de C3 se vuelve inestable cuando se escinde la molécula y reacciona con los grupos amino o hidroxilo de las proteínas o polisacáridos de la superficie de la célula para formar enlaces amida o éster (figura 14-7). Si no se forman estos enlaces, C3b permanece en la fase líquida, su tioéster se hidroliza rápidamente, haciendo que la proteína sea inactiva. En consecuencia, no puede avanzar la activación posterior del complemento.

Cuando C3b experimenta su cambio conformacional acentuado después de la escisión, que produce la extrusión del dominio tioéster (este dominio experimenta un desplazamiento masivo de aproximadamente 85 Å), un sitio de unión para una proteína plasmática denominada **factor B** queda expuesto también sobre la proteína C3b, que ahora está anclada covalentemente a la superficie de una célula microbiana o del huésped. El factor B unido es a su vez escindido por una proteasa de serina plasmática denominada **factor D,** liberando un pequeño fragmento denominado Ba y generando un fragmento de mayor tamaño llamado Bb, que permanece unido a C3b. El complejo C3bBb es la **C3-convertasa de la vía alternativa** y su función es escindir más moléculas de C3, consiguiendo así una amplificación secuencial. Incluso cuando C3b se genera por la vía clásica, puede formar complejos con Bb, que son capaces de escindir más C3. De esta manera, la C3-convertasa de la vía alternativa sirve para amplificar la activación del complemento cuando se inicia tanto por la vía alternativa como por la clásica. Cuando C3 se escinde y C3b permanece unido a las células, se libera C3a, que tiene varias actividades biológicas que se comentan más adelante.

La activación estable de la vía alternativa ocurre sobre la superficie de las células microbianas y no sobre las células de los mamíferos. Si el complejo C3bBb se forma sobre células de mamíferos, se degrada rápidamente y la reacción se termina mediante la acción de varias proteínas reguladoras presentes en estas células (se explica más adelante en este capítulo). La falta de proteínas reguladoras sobre las células microbianas permite la unión y activación de la C3-convertasa de la vía alternativa. Además, otra proteína de la vía alternativa, denominada **properdina,** puede unirse a C3bBb y estabilizarlo, y la unión a properdina está favoreci-

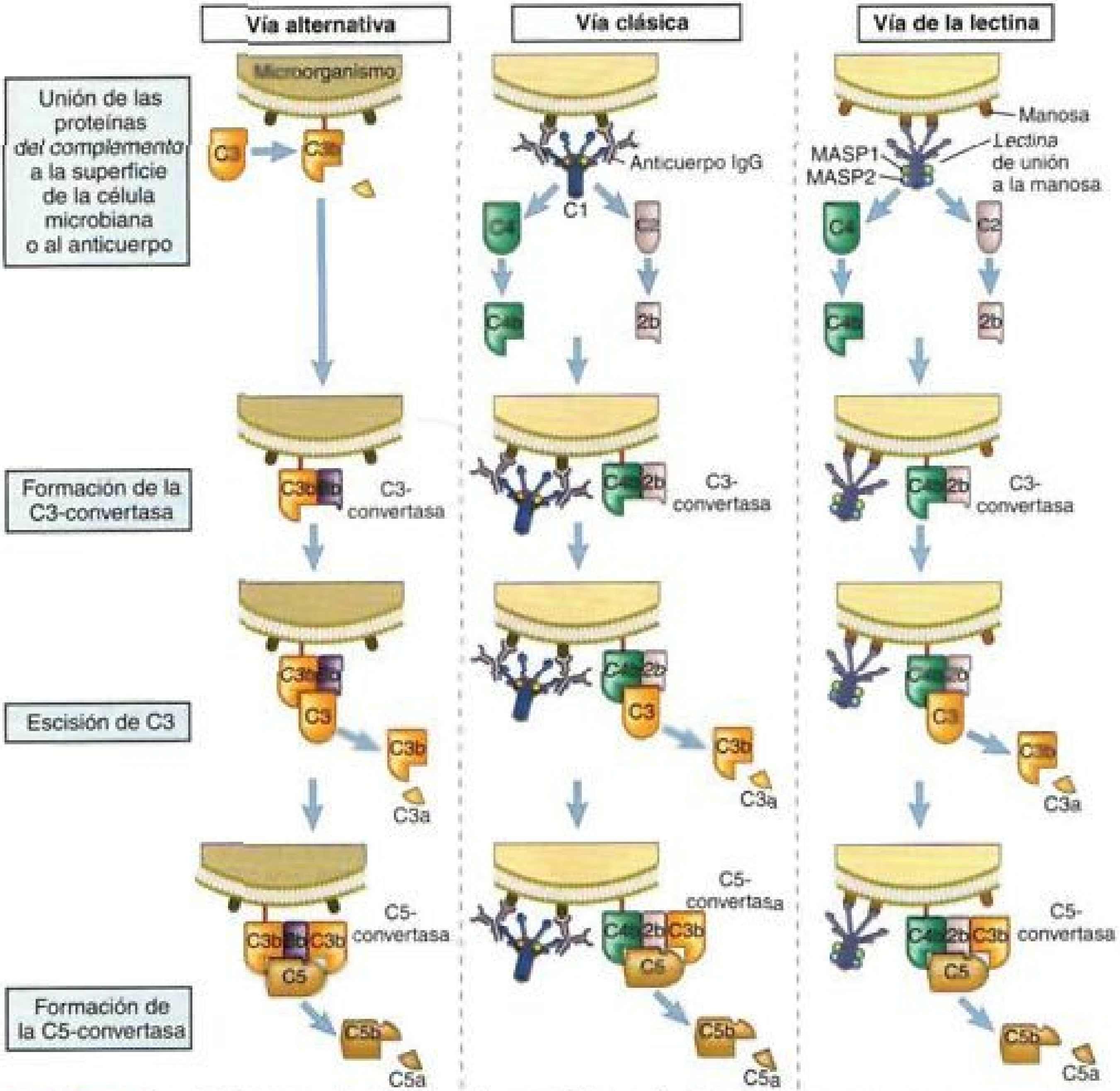

Vía alternativa
Vía clásica
Vía de la lectina
Unión de las proteínas del complemento a la superficie de la célula microbiana o al anticuerpo
Microorganismo
C3
C3b
Anticuerpo IgG
C1
C4
C2
C4b
2b
Manosa
MASP1
MASP2
Lectina de unión a la manosa
Formación de la C3-convertasa
C3bBb
C3-convertasa
C4b2b
Escisión de C3
C3a
C5-convertasa
C3bBbC3b
C4b2bC3b
C5
Formación de la C5-convertasa
C5b
C5a

FIGURA 14-5 **Pasos iniciales de la activación del complemento por las vías alternativa y clásica.** La vía alternativa se activa por la unión de C3b a distintas superficies activadoras, como las paredes de las células microbianas, mientras que la vía clásica se inicia por la unión de C1 a complejos antígeno-anticuerpo y la vía de la lectina se activa por la unión de una lectina plasmática a los microorganismos. El C3b generado por la activación de la C3-convertasa se une a la superficie de las células microbianas o al anticuerpo y se convierte en un componente de la enzima que escinde el C5 (C5-convertasa) e inicia los pasos finales de la activación del complemento. Los pasos finales de ambas vías son iguales (no se muestran) y el complemento activado por cualquiera de las dos vías realiza las mismas funciones. La vía de la lectina (no se muestra) activa el C1 sin anticuerpos y los pasos restantes son iguales a los de la vía clásica.

da en las células microbianas frente a las normales del huésped. La properdina es el único regulador positivo conocido del complemento.

Algunas de las moléculas C3b generadas por la C3-convertasa de la vía alternativa se unen a la propia convertasa. Esto da lugar a la formación de complejos C3bBb3b, que actúan como **C5-convertasa de la vía alternativa** para escindir C5 e iniciar los pasos finales de la activación del complemento.

Vía clásica

La vía clásica se inicia mediante la unión de la proteína del complemento C1 al dominio CH2 de IgG o al CH3 de las moléculas de IgM que se han unido a un antígeno (figura 14-8 y tabla 14-4). De los anticuerpos IgG, IgG3 e IgG1 (en seres humanos) son activadores más eficientes del complemento que las otras subclases. C1 es un complejo proteínico multimérico grande que está compuesto de las subunidades C1q, C1r y C1s; C1q se une a los anticuerpos y C1r y C1s

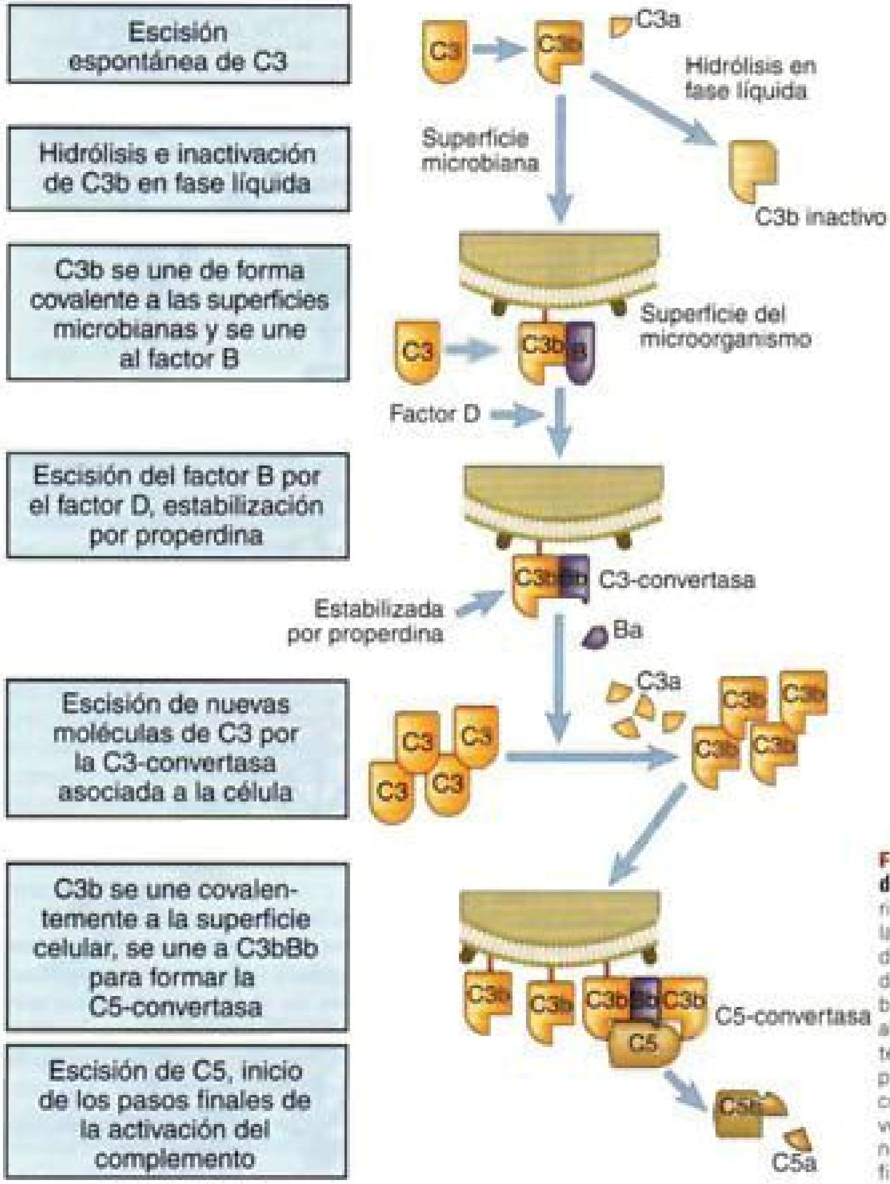

Escisión espontánea de C3
Hidrólisis e inactivación de C3b en fase líquida
C3b se une de forma covalente a las superficies microbianas y se une al factor B
Escisión del factor B por el factor D, estabilización por properdina
Escisión de nuevas moléculas de C3 por la C3-convertasa asociada a la célula
C3b se une covalentemente a la superficie celular, se une a C3bBb para formar la C5-convertasa
Escisión de C5, inicio de los pasos finales de la activación del complemento
C3
C3b
C3a
Hidrólisis en fase líquida
Superficie microbiana
C3b inactivo
Superficie del microorganismo
C3
C3bB
Factor D
C3bBb
C3-convertasa
Estabilizada por properdina
Ba
C3a
C3
C3b
C3bBbC3b
C5
C5-convertasa
C5b
C5a

FIGURA 14-6 Vía alternativa de activación del complemento. El C3 soluble en plasma experimenta una hidrólisis espontánea lenta de su enlace tioéster interno, lo que conlleva la formación de una C3-convertasa en fase líquida (no mostrada) y la generación de C3b. Si C3b se deposita sobre la superficie de los microorganismos, se une al factor B y forma la C3-convertasa de la vía alternativa. Esta convertasa escinde a C3 para producir más C3b, que se une a la superficie microbiana y participa en la formación de C5-convertasa. La C5-convertasa escinde al C5 para generar C5b, el acontecimiento inicial en los pasos finales de la activación del complemento.

Tabla 14-3. Proteínas de la vía alternativa del complemento

Proteína	Estructura	Concentración sérica (μg/ml)	Función
C3	185 kD (subunidad-α, 110 kD; subunidad-β, 75 kD)	1000-1200	C3b se une a la superficie del microorganismo, donde actúa como opsonina y como componente de las C3- y C5-convertasas C3a estimula la inflamación (anafilotoxina)
Factor B	Monómero de 93 kD	200	Bb es una serina proteasa y la enzima activa de las C3- y C5-convertasas
Factor D	Monómero de 25 kD	1-2	Proteasa de serina plasmática escinde el factor B cuando se une a C3b
Properdina	Formada por hasta cuatro subunidades de 56 kD	25	Estabiliza C3-convertasas (C3bBb) en las superficies microbianas

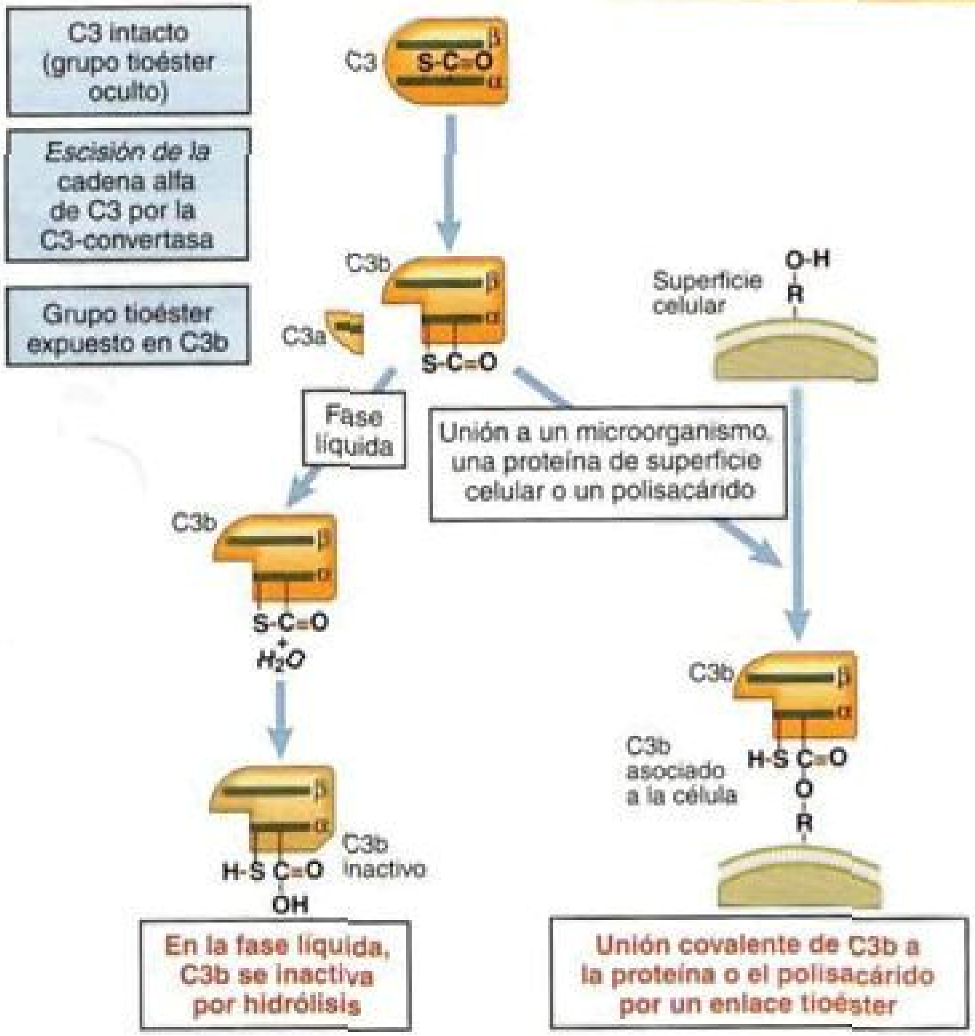

C3 intacto (grupo tioéster oculto)
Escisión de la cadena alfa de C3 por la C3-convertasa
Grupo tioéster expuesto en C3b
C3
S-C=O
β
α
C3b
C3a
S-C=O
Superficie celular
O-H
R
Fase líquida
Unión a un microorganismo, una proteína de superficie celular o un polisacárido
C3b
S-C=O
+
H₂O
C3b
C3b asociado a la célula
H-S C=O
O
R
H-S C=O
OH
C3b inactivo
En la fase líquida, C3b se inactiva por hidrólisis
Unión covalente de C3b a la proteína o el polisacárido por un enlace tioéster

FIGURA 14-7 Enlaces tioéster internos de las moléculas de C3. Representación esquemática de los grupos tioéster internos de C3 y su función en la formación de enlaces covalentes con otras moléculas. La escisión proteolítica de la cadena alfa de C3 lo convierte en una forma metaestable en la que los enlaces de tioéster quedan expuestos y son sensibles al ataque nucleófilo por átomos de oxígeno (como se muestra) o de nitrógeno. Como consecuencia, se forman enlaces covalentes con proteínas o hidratos de carbono de las superficies celulares. C4 es un homólogo estructural a C3 y tiene un grupo de tioéster idéntico.

son proteasas. La subunidad C1q está constituida por una disposición radial en forma de paraguas de seis cadenas, cada una de las cuales consta de una cabeza globular conectada por un brazo similar al colágeno a un tallo central (figura 14-9). Este hexámero realiza la función de reconocimiento de la molécula y se une específicamente a las regiones Fc de las cadenas pesadas mu y a algunas gamma. Cada región Fc de una Ig tiene un único sitio de unión a C1q y cada molécula C1q debe unirse a dos cadenas pesadas de Ig para activarse. Este requisito explica por qué pueden iniciar la vía clásica de activación los anticuerpos unidos a los antígenos y no los que circulan libres (figura 14-10). Dado que cada molécula de IgG sólo tiene una región Fc, deben acercarse múltiples moléculas de IgG para que se pueda unir C1q, y múltiples anticuerpos IgG quedan agrupados únicamente cuando se unen a un antígeno multivalente. Aunque la IgM libre (circulante) es pentamérica, no se une a C1q, aparentemente porque las regiones Fc de la IgM libre son inaccesibles para el C1q. La unión de IgM a un antígeno *induce un cambio de conformación que expone* los sitios de unión a C1q de las regiones Fc y permite a C1q unirse a la IgM. Por su estructura pentamérica, una sola molécula de IgM puede unirse a dos de C1q y esta es una de las razones por las que IgM es un anticuerpo de unión al complemento (también denominada fijación del complemento) más eficiente que IgG.

C1r y C1s son serina-esterasas que forman un tetrámero que contiene dos moléculas de cada una de ellas. La unión de dos o más cabezas globulares de C1q a las regiones Fc de una IgG o IgM provoca una activación enzimática del C1r asociado, que a su vez escinde y activa a C1s (véase figura 14-8). El C1s activado escinde la siguiente proteína de la cascada, C4, generando C4b (se libera un fragmento C4a más pequeño que ejerce actividades biológicas que se describen posteriormente). C4 es análogo a C3 y C4b tiene un enlace tioéster interno, como C3b, que forma uniones covalentes amida o éster con los complejos antígeno-anticuerpo o con la superficie adyacente de una célula a la que se ha unido un anticuerpo. Este enlace de C4b asegura que la activación de la vía clásica tenga lugar sobre una superficie celular o un inmunocomplejo. La siguiente proteína del complemento, C2, forma entonces un complejo con C4b unido a la superficie celular y se escinde por una molécula de C1s cercana para generar un fragmento C2b soluble de importancia desconocida y un fragmento C2a más grande que permanece asociado *físicamente a C4b sobre la superficie celular.* *(Obsérvese* que en los textos más antiguos el fragmento más pequeño se llama C2b, mientras que el mayor se denomina C2a por razones históricas, una excepción a la regla.) El complejo C4b2a resultante es la **C3-convertasa de la vía clásica** y tiene la capacidad de unirse a C3 y escindirlo por proteólisis. La unión de este complejo enzimático a C3 está mediada por el

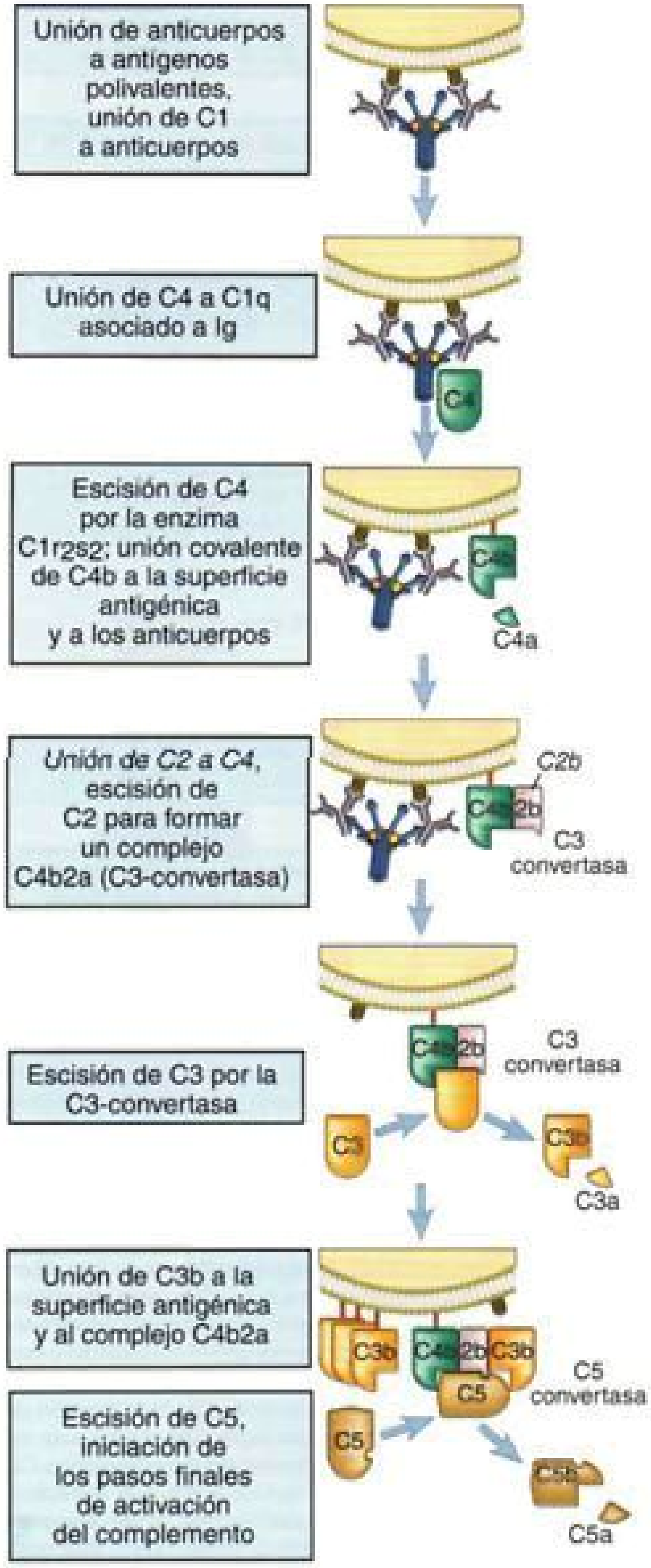

Unión de anticuerpos a antígenos polivalentes, unión de C1 a anticuerpos
Unión de C4 a C1q asociado a Ig
C4
Escisión de C4 por la enzima C1r2s2; unión covalente de C4b a la superficie antigénica y a los anticuerpos
C4b
C4a
Unión de C2 a C4, escisión de C2 para formar un complejo C4b2a (C3-convertasa)
C2b
C4b
2b
C3 convertasa
Escisión de C3 por la C3-convertasa
C4b
2b
C3 convertasa
C3
C3b
C3a
Unión de C3b a la superficie antigénica y al complejo C4b2a
Escisión de C5, iniciación de los pasos finales de activación del complemento
C3b
C4b
2b
C3b
C5
C5 convertasa
C5
C5b
C5a

FIGURA 14-8 Vía clásica de activación del complemento. Los complejos antígeno-anticuerpo que activan la vía clásica del complemento pueden estar solubles, unidos a la superficie celular (como se muestra) o depositados en matrices extracelulares. La vía clásica se inicia con la unión de C1 a moléculas de complejos antígeno-anticuerpo, lo que conduce a la producción de C3- y C5-convertasas unidas a las superficies en las que se depositó el anticuerpo. La C5-convertasa escinde el C5 para empezar los pasos finales de activación del complemento.

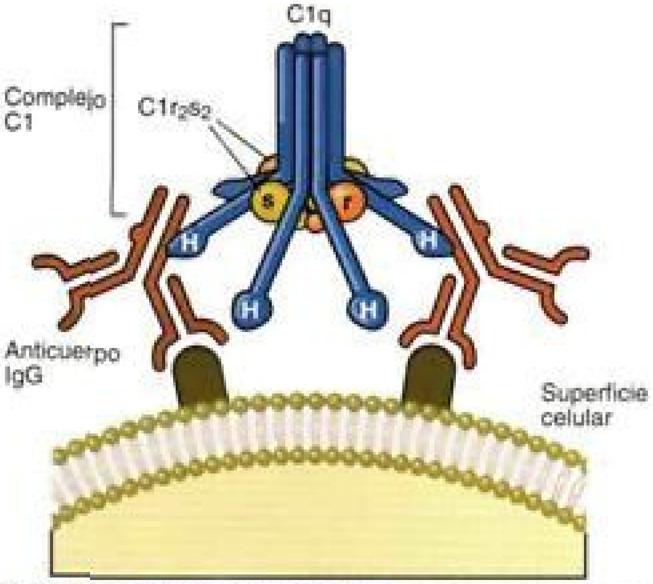

C1q
Complejo C1
C1r2s2
s
r
H
H
H
H
Anticuerpo IgG
Superficie celular

FIGURA 14-9 Estructura de C1. C1q está formado por seis subunidades idénticas dispuestas en forma de un núcleo central con brazos radiales que se proyectan de forma simétrica. Las cabezas globulares en los extremos de estos brazos, denominadas H, son las regiones de contacto con las inmunoglobulinas. C1r y C1s forman un tetrámero compuesto de dos moléculas de C1r y dos de C1s. Los extremos de C1r y C1s contienen las regiones catalíticas de estas proteínas. Un tetrámero $C1r_2s_2$ envuelve los brazos radiales de los complejos C1q de forma que se yuxtaponen a las regiones catalíticas de C1r y C1s.

componente C4b y la proteólisis está catalizada por el componente C2a. La escisión de C3 da lugar a la eliminación del fragmento pequeño C3a y el C3b puede formar uniones covalentes con las superficies celulares o con el anticuerpo donde se inició la activación del complemento. Una vez se deposita C3b, puede unirse al factor B y generar más C3-convertasa de la vía alternativa, como se explicó antes. El efecto neto de los múltiples pasos enzimáticos y de la amplificación es que una única molécula de C3-convertasa puede provocar el depósito de cientos o miles de moléculas de C3b sobre la superficie celular en la que se activó el complemento. Los pasos iniciales clave de las vías alternativa y clásica son análogos: el C3 de la vía alternativa es homólogo al C4 de la vía clásica y el factor B es homólogo a C2.

Algunas de las moléculas de C3b generadas por la C3-convertasa de la vía clásica se unen a la convertasa (como en la vía alternativa) y forman el complejo C4b2a3b. Este complejo actúa como la **C5-convertasa de la vía clásica;** escinde el C5 e inicia los pasos finales de la activación del complemento.

Una forma variante poco habitual e independiente de anticuerpos de la vía clásica se ha descrito en el contexto de las infecciones neumocócicas. Los macrófagos de la zona marginal del bazo expresan una lectina de tipo C en la superficie celular llamada **SIGN-R1,** que puede reconocer el polisacárido neumocócico y que también se puede unir a C1q. La unión multivalente de bacterias enteras o del polisacárido a SIGN-R1 activa la vía clásica y permite el revestimiento final del polisacárido neumocócico con C3b, de manera dependiente de C4. Este es un ejemplo de una lectina de la superficie celular que media la activación de la vía clásica pero independiente de los anticuerpos.

Tabla 14-4. Proteínas de la vía clásica del complemento

Proteína	Estructura	Concentración sérica (µg/mL)	Función
C1 ($C1qr_2s_2$)	750 kD		Inicia la vía clásica
C1q	460 kD; hexámero de tres pares de cadenas (22, 23, 24 kD)	75-150	Se une a la porción Fc del anticuerpo que se ha unido al antígeno, a células apoptósicas y a superficies catiónicas
C1r	*Dímero 85 kD*	*50*	*Proteasa de serina, escinde* C1s para convertirlo en una proteasa activa
C1s	Dímero 85 kD	50	Proteasa de serina, escinde C4 y C2
C4	210 kD, trímero de cadenas de 97, 75 y 33 kD	300-600	C4b se une covalentemente a la superficie de un microorganismo o de una célula, donde se une el anticuerpo y se activa el complemento C4b se une a C2 para conseguir su escisión por C1s C4a estimula la inflamación (anafilotoxina)
C2	Monómero de 102 kD	20	C2a es una proteasa de serina y actúa como la enzima activa de las C3- y C5-convertasas para escindir C3 y C5
C3	Véase tabla 14-3		

Vía de la lectina

La **vía de la lectina** de la activación del complemento se desencadena sin anticuerpos por la unión de polisacáridos microbianos a lectinas circulantes, como la lectina fijadora de manosa (o manano) (MBL) plasmática, o a las lectinas que reconocen la *N*-acetilglucosamina conocidas como ficolinas. Estas lectinas solubles son miembros de la familia de las colectinas y estructuralmente son similares a C1q (véase capítulo 2). MBL se une a los residuos de manosa de los polisacáridos, y también se une a proteasas de serina asociadas a MBL (MASP) como MASP-1, MASP-2 y MASP-3. Los oligómeros de orden más elevado de MBL típicamente se asocian a MASP-2 y MASP-3. Estas dos proteasas forman un complejo tetramérico similar al que forman C1r y C1s, y MASP-2 escinde C4 y C2. Los fenómenos posteriores de esta vía son idénticos a los que se producen en la vía clásica.

Pasos finales de la activación del complemento

Las C5-convertasas generadas por las vías alternativa, clásica o de la lectina inician la activación de los componentes finales del sistema del complemento, que culminan en la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM) capaz de destruir células (tabla 14-5 y figura 14-11). Las C5-convertasas escinden C5 en un fragmento pequeño C5a que es liberado y un fragmento C5b de dos cadenas que permanece unido a las proteínas del complemento depositadas sobre la superficie de la célula. (C5a ejerce efectos biológicos potentes sobre varias células que se comentan más adelante en este capítulo.) Los demás componentes de la cascada del complemento, C6, C7, C8 y C9, son proteínas relacionadas estructuralmente sin actividad enzimática. C5b mantiene transitoriamente una conformación capaz de unirse a las proteínas siguientes de la cascada, C6 y C7. El componente C7 del complejo C5b,6,7 resultante es hidrófobo y se inserta en la doble capa lipídica de las membranas celulares, donde se convierte en un receptor de alta afinidad para una molécula de C8. La proteína C8 es un trímero compuesto por tres cadenas, una de las cuales se une al complejo C5b,6,7; otra se inserta dentro de la doble capa lipídica de la membrana. Este complejo C5b,6,7,8 insertado de forma estable (C5b-8) tiene una capacidad limitada para lisar células. La formación de un CAM completamente activo se alcanza tras la unión de C9, el componente final de las cascadas del *complemento, al complejo C5b-8. C9 es una* proteína sérica que se polimeriza en la zona de C5b-8 para formar po-

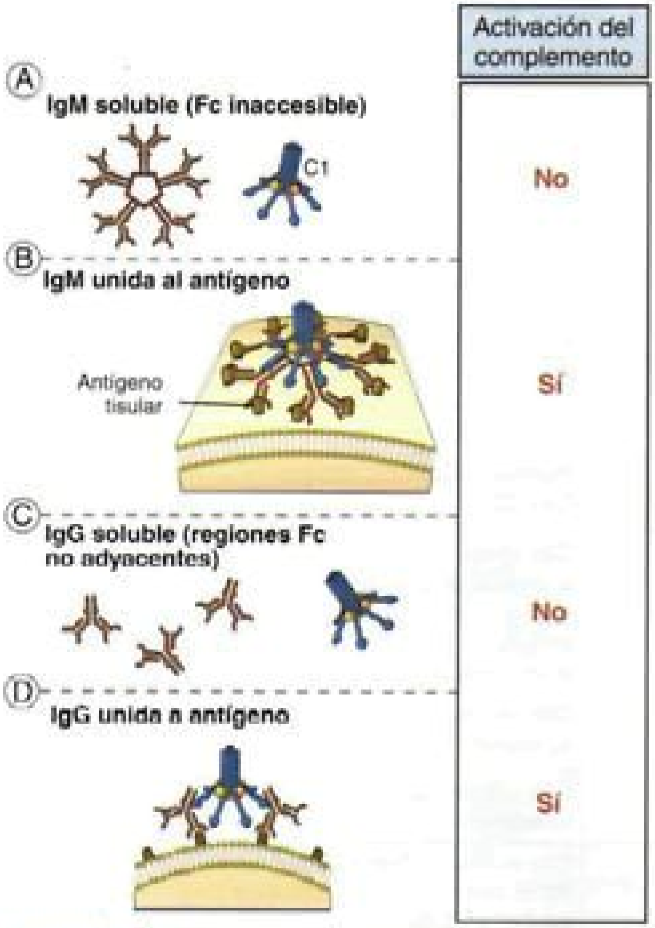

Activación del complemento
A
IgM soluble (Fc inaccesible)
C1
No
B
IgM unida al antígeno
Antígeno tisular
Sí
C
IgG soluble (regiones Fc no adyacentes)
No
D
IgG unida a antígeno
Sí

FIGURA 14-10 Unión de C1 a las porciones Fc de IgM e IgG. C1 debe unirse a dos o más regiones Fc para iniciar la cascada del complemento. Las porciones Fc de la IgM pentamérica soluble no son accesibles a C1 **(A)**. Cuando IgM se une a antígenos fijados a una superficie sufre un cambio de forma que permite la unión de C1 y su activación **(B)**. Las moléculas solubles de IgG tampoco activan a C1 porque cada molécula sólo tiene una región Fc **(C)**; sin embargo, cuando se une a un antígeno en una superficie celular, las regiones Fc de IgG adyacentes se pueden unir y activar a C1 **(D)**.

ros en las membranas plasmáticas. Estos poros son de alrededor de 100 Å de diámetro y constituyen canales que permiten el movimiento libre de agua e iones (figura 14-12). La entrada de agua da lugar a una hinchazón osmótica y rotura de las células en cuya superficie se ha depositado el CAM. Los poros formados por el C9 polimerizado son similares a los poros de membrana que origina la perforina, una proteína citolítica de los gránulos que existe en los linfocitos T citotóxicos (LTC) y NK (véase capítulo 13) y el C9 es estructuralmente análogo a la perforina.

Receptores para las proteínas del complemento

Muchas actividades biológicas del sistema del complemento están mediadas por la unión de fragmentos del complemento a receptores de membrana expresados en varios tipos de células. Los receptores mejor caracterizados son específicos para los fragmentos de C3 y se describen aquí (tabla 14-6). Otros receptores son los de C3a, C4a y C5a, que estimulan la inflamación, y algunos que regulan la activación del complemento.

El receptor del complemento de tipo 1 (CR1 o CD35) sirve principalmente para favorecer la fagocitosis de las partículas recubiertas de C3b y C4b y para eliminar los inmunocomplejos de la circulación. CR1 es un receptor de alta afinidad por C3b y C4b. Se expresa principalmente en las células sanguíneas, tales como eritrocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos y linfocitos T y B; también se encuentra en las células dendríticas foliculares en los folículos de los órganos linfáticos periféricos. Los fagocitos utilizan estos receptores para captar e interiorizar las partículas opsonizadas con C3b o C4b. La unión de partículas recubiertas de C3b o C4b a CR1 también produce señales que activan los mecanismos microbicidas de los fagocitos, especialmente cuando el receptor Fcγ está unido simultáneamente a partículas rodeadas de anticuerpos. El CR1 de los eritrocitos se fija a los inmunocomplejos circulantes unidos a C3b y C4b y los transporta al hígado y el bazo. Allí, los inmunocomplejos se eliminan de la superficie de los eritrocitos por los fagocitos y los eritrocitos siguen circulando. CR1 también es

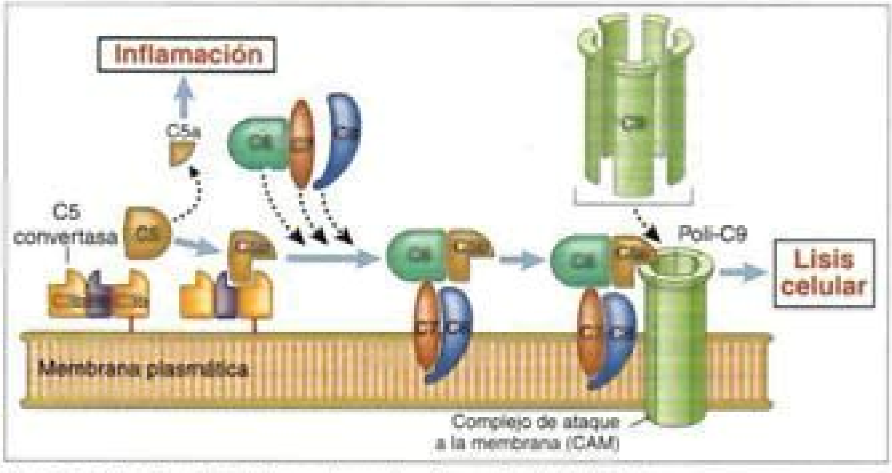


FIGURA 14-11 Pasos finales de la activación del complemento y formación del CAM. Se muestra una representación esquemática de los acontecimientos que tienen lugar en la superficie celular y llevan a la formación del CAM. La C5-convertasa asociada a la célula escinde el C5 y genera C5b, que se une a dicha convertasa. C6 y C7 se unen secuencialmente y el complejo C5b,6,7 llega a insertarse directamente en la bicapa lipídica de la membrana plasmática, seguida por la inserción estable de C8. Hasta 15 moléculas de C9 pueden entonces polimerizarse alrededor del complejo para formar el CAM, que crea poros en la membrana e induce la lisis celular. El C5a liberado por la proteólisis de C5 estimula la inflamación.

Tabla 14-5. Proteínas de las fases tardías de la activación del complemento

Proteína	Estructura	Concentración sérica (μg/ml)	Función
C5	Dímero de 190 kD de cadenas de 115 y 75 kD	80	C5b inicia el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana C5a estimula la inflamación (anafilotoxina)
C6	Monómero de 110 kD	45	Componente del CAM: se une a C5b y acepta C7
C7	Monómero de 100 kD	90	Componente del CAM: se une a C5b,6 e inicia la unión y la polimerización de C9
C8	Trímero 155 kD de cadenas de 64, 64 y 22 kD	60	Componente del CAM: se une a C5b,6,7 e inicia la unión y polimerización de C9
C9	Monómero de 79 kD	60	Componente del CAM: se une a C5b,6,7,8 y se polimeriza para formar poros de membrana

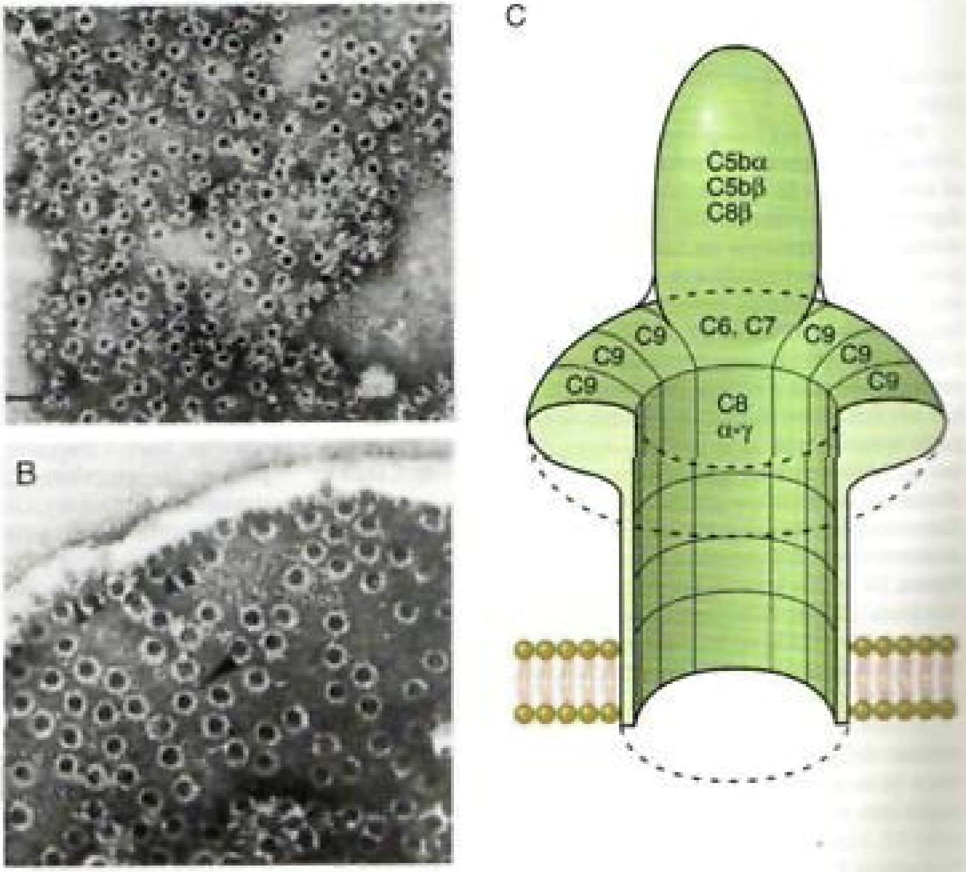


FIGURA 14-12 Estructura del CAM en las membranas celulares. **A.** En esta microfotografía electrónica se muestran lesiones por complemento en las membranas de un eritrocito. Las lesiones consisten en agujeros de aproximadamente 100 Å de diámetro formados por complejos tubulares de poli-C9. **B.** En comparación, en esta microfotografía electrónica se muestran lesiones de membrana inducidas en una célula diana por una línea de LTC clonados. Las lesiones se parecen a las mediadas por el complemento, excepto en que tienen diámetros internos mayores (160 Å). Las lesiones de membrana inducidas por los LTC y los linfocitos *NK están formadas por complejos tu*bulares de una proteína polimerizada (perforina) que es homóloga a C9 (véase el capítulo 13). **C.** Modelo de disposición de las subunidades del CAM. La región transmembranaria consta de 12 a 15 moléculas de C9 dispuestas en forma de túbulo, además de moléculas únicas de C6, C7 y cadenas a y g de C8. Las cadenas C5bα, C5bβ y C8γ forman un apéndice que se proyecta por encima del poro transmembranario. (Tomado de Podack ER. Molecular mechanisms of cytolysis by complement and cytolytic lymphocytes. Journal of Cellular Biochemistry 30:133-170, 1986. Copyright 1986. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc., una filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Tabla 14-6. Receptores para los fragmentos de C3

Receptor	Estructura	Ligandos	Distribución celular	Función
Receptor del complemento de tipo 1 (CR1, CD35)	160-250 kD; múltiples RPCC	C3b > C4b > iC3b	Fagocitos mononucleares, neutrófilos, linfocitos B y T, eritrocitos, eosinófilos, CDF	Fagocitosis Eliminación de inmunocomplejos Favorece la disociación las C3-convertasas actuando como cofactor para escisión de C3b, C4b
Receptor del complemento de tipo 2 (CR2, CD21)	145 kD; múltiples RPCC	C3d, C3dg > iC3b	Linfocitos B, CDF, epitelio nasofaríngeo	Correceptor para la activación de linfocitos B Atrapado de antígenos en los centros germinales Receptor para el VEB
Receptor del complemento de tipo 3 (CR3, Mac-1, CD11b/CD18)	Integrina con cadena α de 165 kD y cadena β_2 de 95 kD	iC3b, ICAM-1; también se une a los microorganismos	Fagocitos mononucleares, neutrófilos, linfocitos NK	Fagocitosis Adhesión de los leucocitos al endotelio (mediante ICAM-1)
Receptor del complemento de tipo 4 (CR4, p150/95, CD11c/CD18)	Integrina con cadena α de 150 kD y cadena β_2 de 95 kD	iC3b	Fagocitos mononucleares, neutrófilos, linfocitos NK	Fagocitosis, ¿adhesión celular?

Abreviaturas: CDF, células dendríticas foliculares; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1; RPCC, repetición de proteína de control del complemento.

un regulador de la activación del complemento (véase sección siguiente).

El receptor del complemento de tipo 2 (CR2 o CD21) estimula las respuestas inmunitarias humorales mediante el aumento de la activación de los linfocitos B por los antígenos y la estimulación del atrapado de los complejos antígeno-anticuerpo en los centros germinales. CR2 está presente en los linfocitos B, las células dendríticas foliculares y algunas células epiteliales. Se une específicamente a los productos de escisión de C3b, denominados C3d, C3dg e iC3b (*i* se refiere a inactivo), que son generados por la proteólisis mediada por factor I (comentada más adelante). Sobre los linfocitos B, CR2 se expresa como parte de un complejo trimolecular que incluye otras dos proteínas unidas no covalentemente, que reciben los nombres de CD19 y diana del anticuerpo antiproliferativo-1 (TAPA-1 o CD81). Este complejo suministra señales a los linfocitos B para que aumenten sus respuestas a los antígenos (véase capítulo 10, figura 10-5). En las células dendríticas foliculares, CR2 actúa para atrapar complejos antígeno-anticuerpo recubiertos de iC3b y C3dg en los centros germinales. Las funciones de CR2 en la activación de los linfocitos B se describen más adelante.

En los seres humanos, CR2 es el receptor de superficie celular del virus de Epstein-Barr, un virus herpes que provoca la mononucleosis infecciosa y está también relacionado con varios tumores malignos humanos (véase capítulo 17, cuadro 17-2). El virus de Epstein-Barr infecta los linfocitos B y puede permanecer latente durante toda la vida.

El receptor del complemento de tipo 3, también denominado Mac-1 (CR3, CD11bCD18), es una integrina que sirve como receptor para el fragmento iC3b generado por la proteólisis de C3b. Mac-1 se expresa en los neutrófilos, fagocitos mononucleares, mastocitos y linfocitos NK. Es un miembro de la familia de las integrinas de receptores de superficie celular (véase capítulo 2, cuadro 2-23) y consta de una cadena alfa (CD11b) unida de forma no covalente a una cadena beta (CD18), que es idéntica a las cadenas beta de dos moléculas de integrinas estrechamente relacionadas, el antígeno asociado a la función leucocítica-1 (LFA-1) y p150,95. El Mac-1 de los neutrófilos y monocitos estimula la fagocitosis de los microorganismos opsonizados con iC3b. Además, Mac-1 puede reconocer directamente a bacterias para su fagocitosis mediante la unión a algunas moléculas microbianas desconocidas (véase capítulo 2). También se une a la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) de las células endoteliales y favorece la fijación estable de los leucocitos al endotelio, incluso sin la activación del complemento. Esta unión desencadena la atracción de leucocitos hacia los focos de infección y lesión tisular.

El **receptor del complemento de tipo 4** (CR4, p150,95, CD11cCD18) es otra integrina con una cadena alfa diferente (CD11c) y las mismas cadenas beta que Mac-1. También se une a iC3b y su función es probablemente similar a la de Mac-1. CD11c también se expresa abundantemente en las células dendríticas y se utiliza como marcador de este tipo celular.

El **receptor del complemento de la familia de las inmunoglobulinas** (CRIg) se expresa sobre la superficie de los macrófagos del hígado conocidos como células de Kupffer. CRIg es una proteína integral de membrana con una región extracelular formada por dominios de IgG. Se une a los fragmentos del complemento C3b e iC3b, y es un importante receptor para la eliminación de bacterias opsonizadas y de otros patógenos transportados por la sangre.

SIGN-R1, analizado más arriba, es una lectina de tipo C de la superficie celular de los macrófagos de la zona marginal que reconoce polisacáridos neumocócicos y también se puede unir a C1q, mediando de esta forma la activación eficiente de la vía clásica del complemento de manera independiente a los anticuerpos. Contribuye de manera importante a la opsonización y la eliminación de los neumococos.

Regulación de la activación del complemento

La activación de la cascada del complemento y la estabilidad de las proteínas del complemento activas se encuentran reguladas estrechamente para evitar la activación del complemento en las células normales del huésped y limitar la duración de la activación del complemento, incluso en las células microbianas y los complejos antígeno-anticuerpo. La regulación del complemento está mediada por varias proteínas circulantes y de la membrana celular (tabla 14-7). Muchas de estas proteínas, y también varias proteínas de las vías clásica y alternativa, pertenecen a una familia denominada reguladores de la actividad del complemento (RCA) y están codificadas por genes adyacentes homólogos.

La activación del complemento precisa regulación por dos razones. En primer lugar, existe una activación espontánea del complemento de bajo nivel, de modo que si se permite que dicha activación actúe sobre células normales, la consecuencia puede ser una lesión de las células de los tejidos normales. En segundo lugar, aunque el complemento se activa donde se necesita, por ejemplo, sobre las células microbianas o los complejos antígeno-anticuerpo, debe controlarse porque los productos de degradación de las proteínas del complemento pueden pasar a las células adyacentes y dañarlas. Los distintos mecanismos reguladores inhiben la formación de las C3-convertasas en los pasos iniciales de la activación del complemento, escinden e inac-

Tabla 14-7. Reguladores de la activación del complemento

Receptor	Estructura	Distribución	Interacción con	Función
Inhibidor de C1 (C1 INH)	104 kD	Proteína plasmática; conc. 200 μg/ml	C1r, C1s	Inhibidor de proteasa de serina; se une a C1r y C1s y los disocia de C1q
Factor I	Dímero de 88 kD de sub-unidades de 50 y 38 kD	Proteína plasmática; conc. 35 μg/ml	C4b, C3b	Proteasa de serina; escinde C3b y C4b usando factor H, MCP, C4BP o CR1 como cofactores
Factor H	150 kD; múltiples RPCC	Proteína plasmática; conc. 480 μg/ml	C3b	Se une a C3b y desplaza a Bb Cofactor de la escisión de C3b mediada por factor I
Proteína de unión a C4 (C4BP)	570 kD; múltiples RPCC	Proteína plasmática; conc. 300 μg/ml	C4b	Se une a C4b y desplaza a C2 Cofactor de la escisión de C4b mediada por factor I
Cofactor de membrana para proteínas (MCP, CD46)	45-70 kD; cuatro RPCC	Leucocitos, células epiteliales, células endoteliales	C3b, C4b	Cofactor de la escisión de C3b y C4b mediada por factor I
Factor acelerador de la degradación (DAF)	70 kD; unido a GPI cuatro RPCC	Células sanguíneas, células endoteliales, células epiteliales	C4b2b, C3bBb	Desplaza a C2b de C4b y a Bb de C3b (disociación de C3-convertasas)
CD59	18 kD; unida a GPI	Células sanguíneas, células endoteliales, células epiteliales	C7, C8	Bloquea la unión de C9 e impide la formación del CAM

Abreviaturas: CAM, complejo de ataque a la membrana; conc., concentración; GPI, glucofosfatidilinositol; RPCC, repetición de proteína de control del complemento.

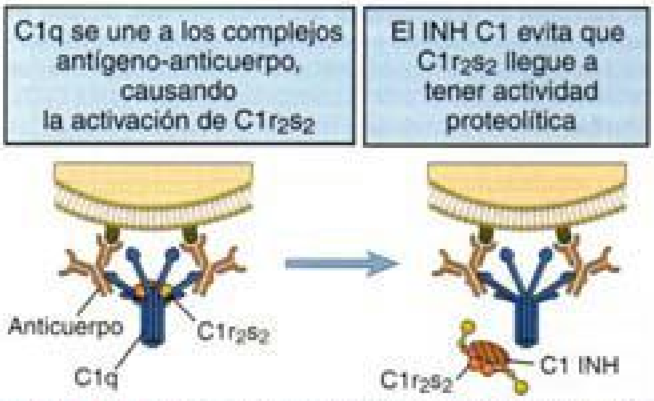

C1q se une a los complejos antígeno-anticuerpo, causando la activación de $C1r_2s_2$
El INH C1 evita que $C1r_2s_2$ llegue a tener actividad proteolítica
Anticuerpo
$C1r_2s_2$
C1q
$C1r_2s_2$
C1 INH

FIGURA 14-13 Regulación de la actividad de C1 por el inhibidor de C1 (C1 INH). El C1 INH desplaza al $C1r_2s_2$ de C1q y termina la activación de la vía clásica.

tivan las C3- y C5-convertasas e inhiben la formación del CAM en los pasos finales de la vía del complemento.

La actividad proteolítica de C1r y C1s se inhibe por una proteína plasmática denominada inhibidor de C1 (C1 INH). C1 INH es un inhibidor de serina proteasa (serpina) que imita los sustratos normales de C1r y C1s. Cuando C1q se une a un anticuerpo y comienza el proceso de activación del complemento, C1 INH se convierte en diana de la actividad enzimática del complejo $C1r_2$-$C1s_2$. C1 INH es escindido por estas proteínas del complemento, a las que se une covalentemente y, como consecuencia, el tetrámero $C1r_2$-$C1s_2$ se disocia de C1q, deteniéndose así la activación por la vía clásica (figura 14-13). En esta vía, C1 INH evita la acumulación de $C1r_2$-$C1s_2$ de actividad enzimática en el plasma y limita el tiempo de disponibilidad de $C1r_2$-$C1s_2$ para activar los pasos siguientes de la cascada del complemento. Una enfermedad hereditaria autosómica dominante, el **edema angioneurótico hereditario,** se debe a la deficiencia de C1 INH. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad consisten en la acumulación aguda e intermitente de edema líquido en la piel y las mucosas, lo que produce dolor abdominal, vómitos, diarrea y puede ser potencialmente mortal por obstrucción de la vía respiratoria. En estos pacientes, las concentraciones plasmáticas de la proteína C1 INH están suficientemente reducidas (<20% al 30% de lo normal) para que la activación de C1 por inmunocomplejos no está controlada adecuadamente, de modo que aumenta la escisión de C4 y C2. Los mediadores de la formación del edema en los pacientes con edema angioneurótico hereditario son un fragmento proteolítico de C2, denominado cinina C2 , y bradicinina. C1 INH es un inhibidor de otras serina proteasas plasmáticas además de C1, tales como calicreína y factor XII de la coagulación, y la activación de calicreína y factor XII puede favorecer un aumento de la formación de bradicinina.

El ensamblaje de los componentes de las C3 y C5-convertasas se inhibe mediante la unión de proteínas reguladoras al C3b y C4b depositados en las superficies celulares (figura 14-14). Cuando se deposita C3b sobre las superficies celulares de las células normales de los mamíferos, puede unirse a varias proteínas de membrana, como la proteína cofactor de membrana (MPC o CD46), el receptor del complemento de tipo 1 (CR1) y el factor desacelerador (DAF), así como a una proteína plasmática denominada factor H. El C4b depositado sobre las superficies de las células se une también a DAF, CR1 y otra proteína plasmática denominada proteína de unión a C4 (C4BP). Mediante la unión a C3b o C4b, estas proteínas inhiben competitivamente la fijación de otros componentes de la C3-convertasa, como el Bb de la vía alternativa y el C2a de la vía clásica, bloqueando así una mayor progresión de la cascada del complemento. (El factor H inhibe únicamente la unión de Bb a C3b y, por consiguiente, es un regulador de la vía alternativa, pero no de la clásica.) MCP, CR1 y DAF se sintetizan en las células de los mamíferos, pero no en los microorganismos. Por tanto, regulan el complemento selectivamente al inhibir su activación sobre las células del huésped y permitir que la activación del complemento actúe sobre los microorganismos. Además, las superficies celulares ricas en ácido siálico favorecen la unión de la proteína reguladora factor H sobre el factor B de la vía alternativa. Las células de los mamíferos expresan concentraciones más altas de ácido siálico que los microorganismos, otra de las razones por las que se evita la activación del complemento sobre las células normales del huésped y se permite sobre los microorganismos.

DAF es una proteína de membrana unida a glucofosfatidilinositol que se expresa en las células endoteliales y los eritrocitos. La deficiencia de una enzima necesaria para formar dichas uniones entre proteínas y lípidos ocasiona una incapacidad para expresar muchas proteínas de membrana asociadas a glucofosfatidilinositol, tales como DAF y CD59 (véase a continuación), y produce una enfermedad denominada **hemoglobinuria paroxística nocturna.** Esta enfermedad se caracteriza por brotes recurrentes de hemólisis intravascular, atribuibles al menos parcialmente a una activación del complemento no regulada en la superficie de los eritrocitos. La hemólisis intravascular recurrente desencadena a su vez una anemia hemolítica crónica y trombosis venosa. Una característica poco habitual de esta enfermedad es que la mutación del gen defectuoso no es heredita-

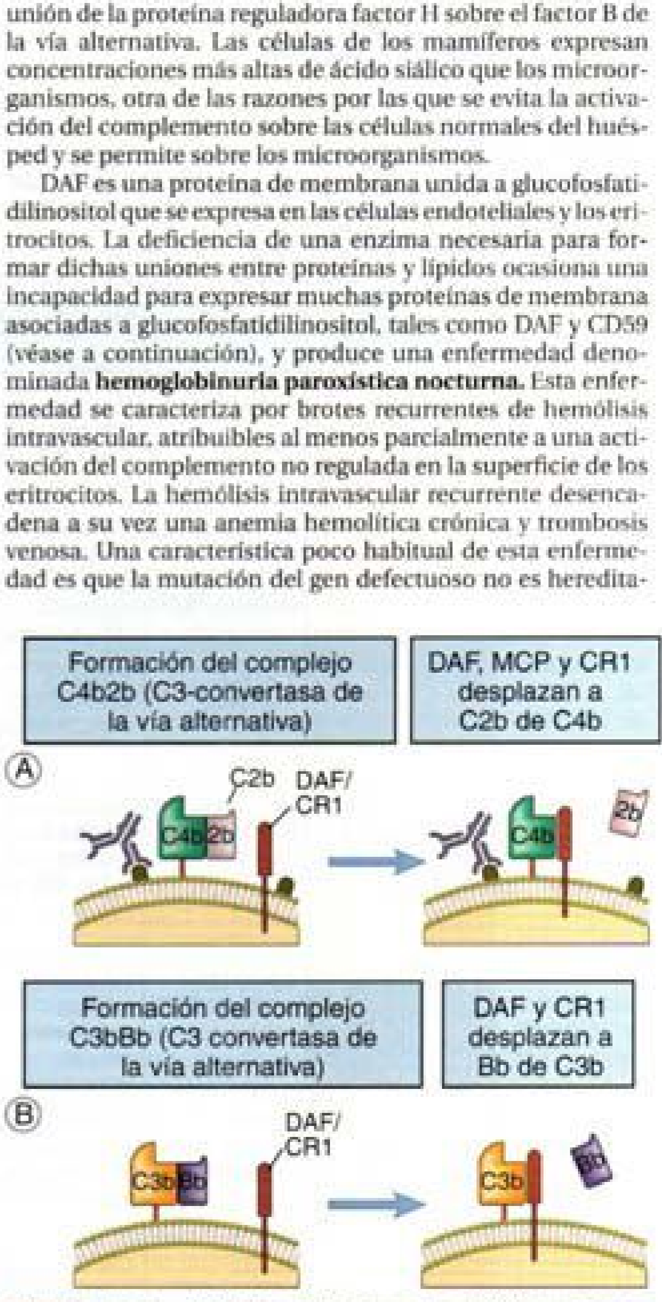

Formación del complejo C4b2b (C3-convertasa de la vía alternativa)
DAF, MCP y CR1 desplazan a C2b de C4b
A
C2b
DAF/ CR1
C4b
2b
C4b
2b
Formación del complejo C3bBb (C3 convertasa de la vía alternativa)
DAF y CR1 desplazan a Bb de C3b
B
DAF/ CR1
C3b
Bb
C3b
Bb

FIGURA 14-14 Inhibición de la formación de C3-convertasas. Varias proteínas de membrana presentes en las células normales desplazan tanto a C2a de la C3-convertasa de la vía clásica **(A)** como a Bb de la C3-convertasa de la vía alternativa **(B)** y detienen la activación del complemento. CR1, receptor del complemento de tipo 1; MCP, proteína cofactor de membrana; DAF, factor desacelerador.

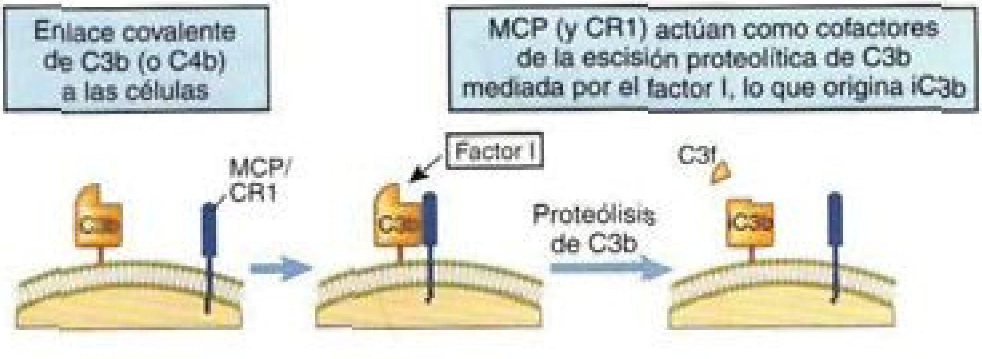

Enlace covalente de C3b (o C4b) a las células
MCP (y CR1) actúan como cofactores de la escisión proteolítica de C3b mediada por el factor I, lo que origina iC3b
MCP/CR1
C3b
Factor I
C3b
Proteólisis de C3b
C3f
iC3b

FIGURA 14-15 Escisión de C3b mediada por el factor I. En presencia de cofactores unidos a la membrana celular (proteína cofactor de membrana [MCP]) o del receptor del complemento de tipo 1 (CR1), el factor I plasmático escinde mediante proteólisis el C3b unido a las superficies celulares, dejando una forma inactiva de C3b (iC3b). El factor H y la proteína de unión a C4 también pueden servir como cofactores de la escisión de C3b mediada por el factor I. Este mismo proceso interviene en la proteólisis de C4.

ria, sino que representa una mutación adquirida de las células progenitoras hematopoyéticas.

El C3b asociado a las células lo degrada mediante proteólisis por una serina proteasa plasmática denominada factor I, que se activa sólo en presencia de proteínas reguladoras (figura 14-15). MCP, factor H, C4BP y CR1 actúan como cofactores de la escisión de C3b (y C4b) mediada por el factor I. De esta manera, estas proteínas reguladoras de la célula huésped estimulan la degradación proteolítica de las proteínas del complemento; como se explicó antes, estas mismas proteínas reguladoras producen la disociación de los complejos que contienen C3b (y C4b). La escisión mediada por factor I de C3b genera los fragmentos iC3b, C3d y C3dg que no participan en la activación del complemento, pero pueden ser reconocidos por los receptores de los fagocitos.

La formación del CAM se inhibe por una proteína de membrana denominada CD59. CD59 es una proteína unida a glucofosfatidilinositol que se expresa en muchos tipos de células. Actúa incorporándose a los CAM en crecimiento tras la inserción en la membrana de C5b-8, lo que inhibe la unión posterior de las moléculas de C9 (figura 14-16). CD59 está presente en las células normales del huésped, donde limita la formación de CAM, pero no en los microorganismos. La formación de CAM también se inhibe por proteínas plasmáticas, como la proteína S, que actúa al fijarse a complejos C5b,6,7 solubles y evitar su inserción en las membranas celulares cerca del lugar donde se inició la cascada del complemento. Los CAM en crecimiento se pueden insertar en cualquier membrana celular vecina, además de en la que se han generado. Los inhibidores de los CAM en el plasma y en las membranas de las células del huésped aseguran que no se produzca una lisis de las células espectadoras circundantes cerca del lugar de activación del complemento.

Muchos de los análisis de la función de las proteínas reguladoras del complemento se han basado en experimentos *in vitro* y la mayoría de estos experimentos se han realizado con técnicas que miden la lisis celular mediada por CAM como criterio de valoración. En función de estos estudios, se cree que hay una jerarquía a la hora de inhibir la activación del complemento (CD59 > DAF > MCP) y esta jerarquía puede reflejar la abundancia relativa de estas proteínas sobre las superficies celulares.

La función de las proteínas reguladoras puede ser superada al aumentar el grado de activación del complemento. Hemos insistido en la importancia de estas proteínas reguladoras en la evitación de la activación del complemento sobre las células normales. Sin embargo, la fagocitosis y la lesión de las células normales mediadas por el complemento son mecanismos patogénicos importantes en muchas enfermedades inmunitarias (véase capítulo 18). En estas enfermedades, pueden depositarse grandes cantidades de anticuerpos sobre las células huésped, lo que genera suficientes proteínas del complemento activas para que las moléculas reguladoras sean incapaces de controlar la activación del complemento.

Funciones del complemento

Las funciones efectoras principales del sistema del complemento en la inmunidad innata y humoral específica consisten en estimular la fagocitosis de los microorganismos sobre los que se activa el complemento, estimular la inflamación e inducir la lisis de estos microorganismos. Además, los productos de la activación del complemento actúan como señales secundarias para la activación de los linfocitos B y la síntesis de anticuerpos. La fagocitosis, la inflamación y la estimulación de la inmunidad humoral están mediadas por la unión de fragmentos de la lisis de proteínas del complemento a varios receptores de la superficie celular, mientras que la lisis celular esté mediada por el CAM. En la siguiente sección describimos cada una de estas funciones del sistema del complemento y su importancia en la defensa del huésped.

Opsonización y fagocitosis

Los microorganismos sobre los cuales se activa el complemento por las vías alternativa o clásica se recubren de C3b, iC3b o C4b y son fagocitados por la unión de estas proteínas a receptores específicos de los macrófagos y los neutrófilos (figura 14-17A). Como se explicó previamente, la activación tanto de la vía alternativa como de la clásica conduce a la generación de C3b e iC3b que se unen mediante enlaces covalentes a las superficies de las células. C3b e iC3b actúan como opsoninas gracias a que se unen específicamente a receptores de los neutrófilos y los macrófagos. C3b y C4b (este último generado sólo por la vía clásica) se unen a CR1, mientras que iC3b se fija a CR3 (Mac-1) y CR4. Por sí mismo, CR1 no induce la fagocitosis de los microorganismos recubiertos de C3b, pero su capacidad aumenta cuando los microbios están recubiertos de anticuerpos IgG que se unen simultáneamente a receptores de Fcγ. La activación de los macrófagos por la citocina IFN-γ también potencia la fagocitosis mediada por CR1. La fagocitosis de los microorganismos dependiente de C3b e iC3b es un mecanismo de defensa importante frente a las infecciones en la inmunidad innata y adaptativa. Un ejemplo de la importancia del complemen-

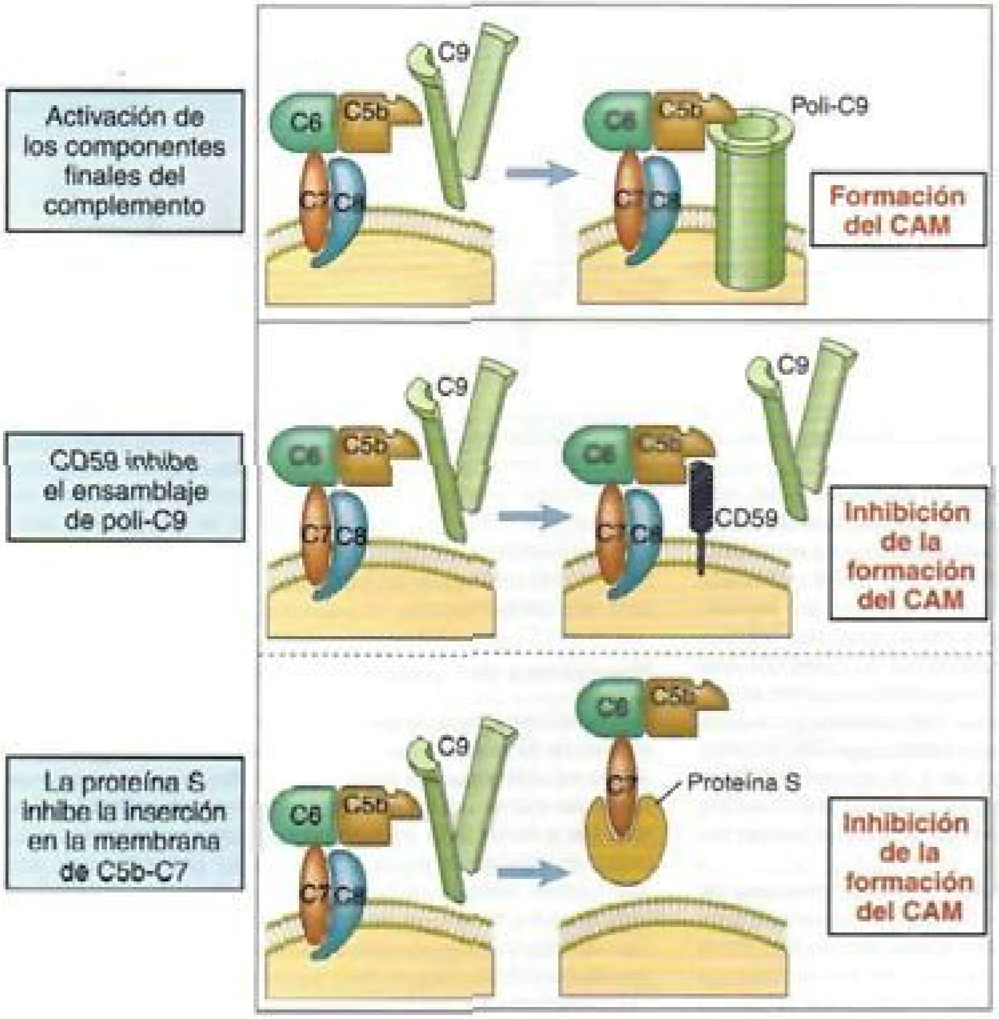

Activación de los componentes finales del complemento
C9
C6
C5b
C7
C8
Poli-C9
Formación del CAM
CD59 inhibe el ensamblaje de poli-C9
C9
CD59
Inhibición de la formación del CAM
La proteína S inhibe la inserción en la membrana de C5b-C7
Proteína S
Inhibición de la formación del CAM

FIGURA 14-16 Regulación de la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM). El CAM se forma sobre las superficies de las células como consecuencia final de la activación del complemento. La proteína de membrana CD59 y la proteína S plasmática inhiben la formación del CAM.

to es la defensa del huésped frente a bacterias con cápsulas ricas en polisacáridos, como neumococos y meningococos, que está mediada completamente por la inmunidad humoral. Los anticuerpos IgM frente a los polisacáridos capsulares se unen a la bacteria, activan la vía clásica del complemento y producen su eliminación fagocítica en el bazo. Además, los macrófagos de la zona marginal que expresan SIGN-R1 también se pueden unir a los polisacáridos capsulares y activar la vía clásica sin necesidad de anticuerpos. Esta es la razón por la que las personas que carecen de bazo (p. ej., por una extirpación quirúrgica tras una rotura traumática) están predispuestas a la septicemia meningocócica y neumocócica diseminada. Los seres humanos y los ratones con deficiencia de C3 son extremadamente susceptibles a las infecciones bacterianas mortales.

Estimulación de las respuestas inflamatorias

Los fragmentos proteolíticos del complemento C5a, C4a y C3a inducen la inflamación aguda mediante la activación de los mastocitos y los neutrófilos (figura 14-17B). Estos tres péptidos se unen a los mastocitos e inducen su desgranulación, con liberación de mediadores vasoactivos como la histamina. Estos péptidos también se llaman **anafilotoxinas** porque las reacciones que desencadenan en los mastocitos son características de la anafilaxia (véase capítulo 19). En los neutrófilos, C5a estimula su movilidad, su adhesión firme a las células endoteliales y, en dosis altas, el estallido respiratorio con síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno. Además, C5a puede actuar directamente sobre las células endoteliales vasculares y provocar un aumento de la permeabilidad vascular y la expresión de selectina P, que estimula la unión de los neutrófilos. Esta combinación de acciones de C5a sobre los mastocitos, los neutrófilos y las células endoteliales contribuye a la inflamación en las zonas de activación del complemento. C5a es el mediador más potente de la desgranulación de los mastocitos, C3a es 20 veces menos potente y C4a es unas 2500 veces menos potente. Los efectos proinflamatorios de C5a, C4a y C3a están mediados por la unión de estos péptidos a receptores específicos de varios tipos celulares. El receptor de C5a es el mejor estudiado. Se trata de un miembro de la familia de receptores con siete hélices alfa transmembranas acoplados a la proteína G y utiliza proteínas triméricas fijadoras de guanosina trifosfato (GTP) (proteínas G) para acoplarse a las vías de transducción de señales. El receptor de C5a se expresa en muchos tipos de células, como neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales, células musculares lisas, células epiteliales y astrocitos. El receptor de C3a también es un miembro de la familia de receptores acoplados a proteínas G.

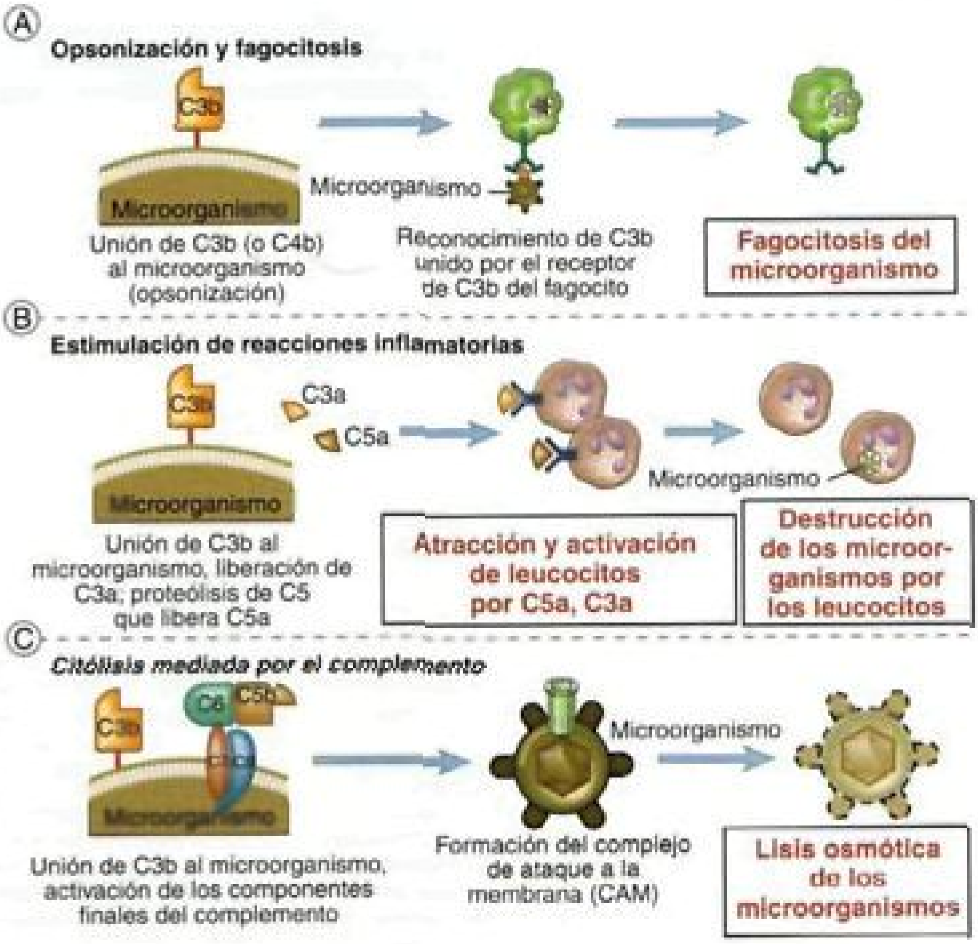

A
Opsonización y fagocitosis
C3b
Microorganismo
Microorganismo
Unión de C3b (o C4b) al microorganismo (opsonización)
Reconocimiento de C3b unido por el receptor de C3b del fagocito
Fagocitosis del microorganismo
B
Estimulación de reacciones inflamatorias
C3b
C3a
C5a
Microorganismo
Microorganismo
Unión de C3b al microorganismo, liberación de C3a; proteólisis de C5 que libera C5a
Atracción y activación de leucocitos por C5a, C3a
Destrucción de los microorganismos por los leucocitos
C
Citólisis mediada por el complemento
C3b
C6
C5b
Microorganismo
Microorganismo
Unión de C3b al microorganismo, activación de los componentes finales del complemento
Formación del complejo de ataque a la membrana (CAM)
Lisis osmótica de los microorganismos

FIGURA 14-17 Funciones del complemento. Se muestran las principales funciones del sistema del complemento en la defensa del huésped. El C3b unido a las células es una opsonina que estimula la fagocitosis de las células que recubre **(A)**; los productos proteolíticos de C5a, C3a y (en menor grado) de C4a estimulan la atracción de leucocitos y la inflamación **(B)**, y el CAM lisa las células **(C)**.

Citólisis mediada por complemento

La lisis mediada por complemento de los organismos extraños está mediada por el CAM (figura 14-17C). La mayoría de los patógenos ha evolucionado hasta presentar paredes celulares o cápsulas gruesas que impiden el acceso del CAM hasta sus membranas celulares. La lisis mediada por complemento parece ser crítica para la defensa contra sólo algunos patógenos incapaces de resistir la inserción del CAM. Por tanto, los defectos génicos de los componentes del CAM dan lugar a un aumento de la sensibilidad sólo a infecciones por bacterias del género *Neisseria*, todas las cuales tienen paredes celulares muy delgadas.

Otras funciones del sistema del complemento

Mediante la unión a los complejos antígeno-anticuerpo, las proteínas del complemento estimulan la solubilización de estos complejos y su eliminación por los fagocitos. A menudo se forman pequeñas cantidades de inmunocomplejos en la circulación cuando un individuo inicia una respuesta de anticuerpos enérgica frente a un antígeno circulante. Cuando los inmunocomplejos se acumulan en la sangre, pueden depositarse en las paredes de los vasos y producir reacciones inflamatorias que lesionen los tejidos circundantes. La formación de inmunocomplejos puede requerir no sólo la unión multivalente de regiones Fab de Ig a los antígenos, sino también interacciones no covalentes de regiones Fc de las moléculas de Ig yuxtapuestas. La activación del complemento sobre las moléculas de Ig puede bloquear estéricamente estas interacciones Fc-Fc, lo que favorece la disolución de los inmunocomplejos. Además, como se comentó antes, los inmunocomplejos unidos a C3b se unen a los CR1 de los eritrocitos y estos complejos son eliminados por los fagocitos en el hígado.

La proteína C3d que surge de C3 se une al CR2 de los linfocitos B, activa a los linfocitos B y sirve de señal para el inicio de las respuestas inmunitarias humorales. C3d se genera cuando el complemento se activa por un antígeno, bien directamente (p. ej., cuando el antígeno es un polisacárido microbiano) o tras su unión a un anticuerpo. La activación del complemento produce un enlace covalente entre C3b y su producto de escisión, C3d, con el antígeno. Los linfocitos B pueden unirse al antígeno mediante sus receptores de Ig y unirse simultáneamente a C3d a través del CR2, el correceptor para el receptor del antígeno de los linfocitos B, potenciando de esta forma la transducción de señales en los linfocitos B inducida por el antígeno. Las señales combinadas provocan la activación del linfocito B (véase capítulo 10, figura 10-5). Los antígenos opsonizados también son captados por las células dendríticas foliculares de los centros germinales de los órganos linfáticos. Las células dendríticas foliculares presentan los antígenos a los linfocitos B en los centros germinales y este proceso es importante para la selección de

Cuadro 14-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA ENFERMEDAD

El sistema del complemento puede intervenir en las enfermedades humanas de dos formas generales. En primer lugar, las deficiencias de cualquiera de los componentes proteínicos pueden causar patrones anormales de activación del complemento. La ausencia de un componente de la vía clásica o alternativa o la de los pasos finales pueden dar lugar a una activación deficiente del complemento. Si faltan los componentes reguladores, puede aparecer una activación excesiva del complemento en el momento equivocado o en el lugar equivocado, lo que provoca una inflamación y una lisis celular excesiva, y también puede causar una deficiencia de proteínas del complemento plasmáticas por un consumo excesivo. En segundo lugar, un sistema del complemento intacto, con un funcionamiento normal, puede ser activado por un estímulo anómalo, como microorganismos persistentes, anticuerpos frente a antígenos propios o depósitos de inmunocomplejos en los tejidos. En estas infecciones y enfermedades autoinmunitarias, los efectos líticos e inflamatorios del complemento pueden contribuir significativamente a los cambios patológicos de la enfermedad.

DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO. En los seres humanos se han descrito deficiencias hereditarias y espontáneas de muchas proteínas del complemento.

Se han descrito deficiencias genéticas de los componentes de la vía clásica, tales como C1q, C1r, C4, C2 y C3; la deficiencia de C2 es la deficiencia del complemento observada con más frecuencia en los seres humanos. Más del 50% de los pacientes con deficiencias de C2 y C4 sufren una enfermedad similar al lupus eritematoso sistémico, una enfermedad autoinmunitaria. Se desconocen los motivos de esta asociación, pero los defectos de la activación del complemento pueden hacer fracasar la eliminación de los inmunocomplejos circulantes. Si los inmunocomplejos que se generan normalmente no se eliminan de la circulación, se pueden depositar en las paredes de los vasos sanguíneos y los tejidos, donde activan a los leucocitos por las vías dependientes del receptor de Fc y producen una inflamación local. El complemento puede tener una importante función en la eliminación de ADN fragmentado que contiene cuerpos apoptósicos. Actualmente se considera que estos cuerpos apoptósicos son inmunógenos importantes en el lupus. Además, las proteínas del complemento regulan las señales mediadas por los antígenos recibidas por los linfocitos B; sin ellas, los autoantígenos pueden no inducir la tolerancia en los linfocitos B y se produce autoinmunidad. Aunque parezca sorprendente, las deficiencias de C2 y C4 no suelen asociarse a un aumento de la predisposición a padecer infecciones, lo que indica que la vía alternativa y los mecanismos efectores mediados por el receptor de Fc son suficientes para la defensa del huésped frente a la mayoría de los microorganismos. La deficiencia de C3 se asocia a infecciones bacterianas piógenas graves que pueden ser mortales, lo que confirma la función central de C3 y su importancia en la opsonización, la potenciación de la fagocitosis y la destrucción de estos organismos.

Las deficiencias de los componentes de la vía alternativa, como properdina y factor D, provocan una mayor predisposición a padecer infecciones por bacterias piógenas. La deficiencia C3 ya se ha mencionado.

La mutación del gen que codifica la lectina de unión a manosa (MBL) contribuye a la inmunodeficiencia en algunos pacientes; esto se analiza en el capítulo 20.

Se han descrito también deficiencias de los componentes terminales del complemento, tales como C5, C6, C7, C8 y C9. Curiosamente, el único problema clínico constante en estos pacientes es una mayor propensión a las infecciones diseminadas por las bacterias del grupo *Neissena*, como *Neissena meningitidis* y *Neissena gonorrhoeae*, lo que indica que la lisis bacteriana mediada por el complemento es especialmente importante para la defensa ante estos microorganismos.

Las deficiencias de las proteínas reguladoras del complemento se asocian a una activación anómala del complemento y varias alteraciones clínicas relacionadas. Las deficiencias del inhibidor de C1 y el factor acelerador de la degradación se mencionan en el texto. En los pacientes con deficiencia del factor I, el C3 plasmático se agota como consecuencia de la formación no regulada de C3-convertasa de fase líquida (mediante el mecanismo de «activación basal» normal). La consecuencia clínica es un aumento de las infecciones por bacterias piógenas. La deficiencia de factor H es rara y se caracteriza por un exceso de activación de la vía alternativa, consumo de C3 y glomerulonefritis producida por la eliminación inadecuada de los inmunocomplejos y el depósito renal de productos del complemento. Los efectos de la falta de factor I o factor H son similares a los de un autoanticuerpo denominado factor nefrítico C3 (C3NeF), que es específico para la C3-convertasa de la vía alternativa (C3bBb). CeNef estabiliza a C3bBb y protege al complemento de la disociación mediada por factor H, lo que da lugar a un consumo incontrolado de C3. Los pacientes con este anticuerpo tienen a menudo glomerulonefritis, posiblemente causada por una eliminación inadecuada de los inmunocomplejos circulantes.

Las deficiencias de los receptores del complemento incluyen la ausencia del receptor del complemento de tipo 3 (CR3) y de tipo 4 (CR4), ambas debidas a mutaciones raras en el gen de la cadena beta (CD18), que es frecuente en la familia de moléculas CD11CD18 de las integrinas. La enfermedad congénita producida por este defecto génico se llama deficiencia de adhesión leucocítica (véase capítulo 20). Esta enfermedad se caracteriza por infecciones piógenas recurrentes y se debe a una adhesión incorrecta de los neutrófilos al endotelio en los tejidos de las zonas de infección y quizás a un deterioro de la fagocitosis de bacterias dependiente de iC3b.

EFECTOS PATOLÓGICOS DE UN SISTEMA DEL COMPLEMENTO NORMAL. Incluso cuando se regula correctamente y se activa de forma apropiada, el sistema del complemento puede provocar un daño tisular importante. Algunos de los efectos patológicos asociados a las infecciones bacterianas pueden deberse a respuestas inflamatorias agudas a los microorganismos mediadas por el complemento. En algunas situaciones, la activación del complemento se asocia a trombosis intravascular y puede producir lesiones isquémicas de los tejidos. Por ejemplo, los anticuerpos antiendoteliales frente a los órganos trasplantados vascularizados y los inmunocomplejos que aparecen en las enfermedades autoinmunitarias pueden unirse al endotelio vascular y activar el complemento, produciendo así inflamación y generación de complejos de ataque a la membrana (CAM), lo que daña la superficie endotelial y favorece la coagulación. También hay pruebas de que algunas proteínas finales del complemento pueden activar protrombinasas en la circulación, que inician trombosis independientemente de la lesión endotelial mediada por CAM.

Durante mucho tiempo se ha creído que el ejemplo más claro de trastornos mediados por el complemento son las enfermedades por inmunocomplejos. Las vasculitis sistémicas y las glomerulonefritis se deben al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en las paredes de los vasos y el glomérulo renal (véase capítulo 18). El complemento activado por las inmunoglobulinas de estos inmunocomplejos depositados inicia respuestas inflamatorias agudas que destruyen las paredes de los vasos o los glomérulos y originan trombosis, lesión isquémica de los tejidos y cicatrización. Sin embargo, como se menciona en el texto, los estudios realizados en ratones carentes de las proteínas del complemento C3 o C4 o de receptores de Fcγ señalan que la activación de los leucocitos mediada por el receptor de Fc puede provocar inflamación y daño tisular como consecuencia del depósito de IgG incluso sin la activación del complemento.

los linfocitos B con alta afinidad (véase capítulo 10, figura 10-12). La importancia del complemento en las respuestas inmunitarias humorales se confirma por el deterioro grave de la síntesis de anticuerpos y la formación de centros germinales que se observa en los ratones carentes de C3 o C4 o del receptor CR2.

Aunque nos hemos centrado en las funciones fisiológicas del complemento como un mecanismo efector de defensa del huésped, el sistema del complemento también interviene en varias enfermedades (cuadro 14-2). Algunas enfermedades autoinmunitarias se asocian a la producción de autoanticuerpos específicos frente a proteínas propias expresadas en las superficies celulares (véase capítulo 18). La unión de estos anticuerpos provoca la lisis y fagocitosis dependiente del complemento de dichas células. En otras enfermedades, los inmunocomplejos se depositan en los tejidos e inducen inflamación mediante la atracción y activación de leucocitos mediada por el complemento. Las anomalías primarias de las proteínas del complemento y las proteínas reguladoras causan varias enfermedades humanas.

Las semejanzas entre las funciones del complemento y los receptores de Fc en la fagocitosis y la inflamación plantean la pregunta de cuál es el mecanismo efector más importante de la inmunidad humoral. Sorprendentemente, los ratones carentes de C3 o C4 no muestran prácticamente ningún defecto en la fagocitosis mediada por anticuerpos IgG de eritrocitos opsonizados ni en las vasculitis mediadas por inmunocomplejos. Estas dos reacciones están abolidas en los ratones que carecen del receptor de Fcγ de alta afinidad. Estos resultados indican que en la fagocitosis y la inflamación mediadas por los anticuerpos IgG, las reacciones dependientes del receptor Fc pueden ser más importantes que las mediadas por el complemento. Aún se desconoce si este fenómeno también es cierto en los seres humanos. Asimismo, la inmunidad protectora y las reacciones patológicas mediadas por anticuerpos IgM sólo dependen del sistema del complemento, ya que la IgM es un activador eficiente del complemento, pero no se une a los receptores de Fc de los leucocitos.

Evasión del complemento por los microorganismos

Los patógenos han desarrollado diversos mecanismos para escapar del sistema del complemento. Algunos microorganismos tienen paredes celulares gruesas que impiden la unión de las proteínas del complemento, como el CAM. Las bacterias grampositivas y algunos hongos son ejemplos de microorganismos que utilizan esta estrategia de evasión relativamente inespecífica. Se van a considerar algunos de los mecanismos más específicos que utiliza un pequeño grupo de patógenos. Estos mecanismos de escape se pueden dividir en tres grupos.

- ***Los microorganismos pueden escapar del sistema del complemento atrayendo proteínas reguladoras del complemento del huésped.*** Muchos patógenos expresan *ácidos siálicos que pueden inhibir la vía alternativa* del complemento atrayendo el factor H, que desplaza a C3b de Bb. Algunos patógenos, como los esquistosomas, *Neisseria gonorrhoeae* y algunas especies de *Haemophilus*, utilizan ácidos siálicos del huésped y transfieren enzimáticamente el azúcar a sus superficies celulares. Otros, como *Escherichia coli K1* y algunos meningococos, han desarrollado rutas biosintéticas especiales para la generación de ácido siálico. Algunos microorganismos sintetizan proteínas que pueden atraer a la proteína reguladora factor H hasta la superficie celular. La proteína gp41 del VIH puede unirse al factor H, y se piensa que esta propiedad del virus contribuye a la protección del virión. Muchos otros patógenos han desarrollado proteínas que facilitan la atracción del factor H hasta sus paredes celulares. Entre ellos están bacterias como *Streptococcus pyogenes*, *Borrelia burgdorferi* (el agente causal de la enfermedad de Lyme), *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, el patógeno fúngico *Candida albicans* y nematodos como *Echinococcus granulosus*. Otros microorganismos, como el VIH, incorporan a sus cubiertas múltiples proteínas reguladoras del huésped. Por ejemplo, el VIH incorpora las proteínas reguladoras del complemento ancladas a GPI DAF y CD59 cuando sale por gemación de una célula infectada.
- ***Diversos patógenos sintetizan proteínas específicas que simulan las proteínas reguladoras del complemento humano.*** *Escherichia coli* sintetiza una proteína de unión a C1q (C1qBP) que inhibe la formación de un complejo entre C1q y C1r y C1s. *Staphylococcus aureus* sintetiza una proteína llamada SCIN (inhibidor estafilocócico del complemento) que se une a las C3-convertasas de las vías clásica y alternativa y las inhibe de forma estable, inhibiendo de esta manera las tres vías del complemento. La glucoproteína C-1 de los virus del herpes simple desestabiliza la convertasa de la vía alternativa impidiendo que su componente C3b se una a la properdina. GP160, una proteína de membrana de *Trypanosoma cruzi*, el agente causal de la enfermedad de Chagas, se une a C3b e impide la formación de la C3-convertasa, y también acelera su degradación. VCP-1 (proteína inhibidora del complemento del virus de la vacuna 1), una proteína sintetizada por el virus de la vacuna, es similar

estructuralmente a C4bp, aunque se puede unir tanto a C4b como a C3b y acelerar la degradación de las C3- y C5-convertasas.

- ***La inflamación mediada por el complemento también puede ser inhibida por productos génicos microbianos.*** *Staphylococcus aureus* sintetiza una proteína llamada CHIPS (proteína estafilocócica inhibidora de las quimiocinas), que es un antagonista de la anafilotoxina C5a.

Estos ejemplos ilustran cómo los microorganismos han adquirido la capacidad de escapar del sistema del complemento, lo que probablemente contribuya a su patogenicidad.

FUNCIONES DE LOS ANTICUERPOS EN ZONAS ANATÓMICAS ESPECIALES

Hasta ahora hemos descrito las funciones efectoras de los anticuerpos sistémicos que no tienen características especiales relacionadas con su localización. Los anticuerpos realizan funciones especiales de defensa como consecuencia de su transporte activo hacia el interior de dos compartimientos anatómicos, las luces de los órganos mucosos y el feto en desarrollo. En estos sitios, el mecanismo principal de inmunidad protectora frente a los microorganismos es la neutralización mediada por anticuerpos, dado que los linfocitos y otras células efectoras no atraviesan el epitelio mucoso ni la placenta.

Inmunidad de las mucosas

La IgA es la clase principal de anticuerpo que se produce en el sistema inmunitario de las mucosas. Los aparatos digestivo y respiratorio son dos de las puertas de entrada de microorganismos más frecuentes. La defensa frente a los microorganismos que entran por estas rutas se debe a los anticuerpos, en su mayoría a IgA, que se sintetiza en los tejidos linfáticos de las mucosas y se secreta a través del epitelio mucoso al interior de las luces de los órganos. En las secreciones mucosas, la IgA se une a los microorganismos y toxinas presentes en la luz y los neutraliza mediante el bloqueo de su entrada en el huésped (véase figura 14-2). La inmunidad secretora es el mecanismo de inmunidad protectora que utilizan las vacunas orales, como la de la poliomielitis.

El sistema inmunitario de las mucosas es un conjunto de linfocitos y células accesorias, a menudo organizadas en estructuras anatómicas separadas que recuerdan a los folículos linfáticos y que se localizan bajo el epitelio de los aparatos digestivo y respiratorio (véase capítulo 3). La IgA se sintetiza en cantidades mayores que cualquier otro isotipo de anticuerpo, debido principalmente al tamaño de la superficie intestinal. Se estima que un adulto normal de 70 kg secreta alrededor de 2 g de IgA al día, lo que supone del 60% al 70% de la síntesis total de anticuerpos. Como la síntesis de IgA tiene lugar principalmente en el tejido linfático de las mucosas y su transporte a la luz de la mucosa es muy eficiente, este isotipo constituye menos de una cuarta parte de los anticuerpos en el plasma y es un componente secundario de la inmunidad humoral sistémica en comparación con IgG e IgM. Las respuestas de anticuerpos a los antígenos encontrados tras su ingestión o inhalación son característicamente de predominio IgA. En los linfocitos B estimulados por antígenos, el cambio al isotipo IgA se estimula por el factor transformador del crecimiento beta (que puede ser producido por los linfocitos T y también por células del estroma no linfocíticas) y por citocinas de la familia del TNF como BAFF (véase capítulo 10). La razón de que se sinteticen cantidades más grandes de IgA en el sistema inmunitario de las mucosas que en otros tejidos es que el cambio de isotipo a IgA es más eficiente en el tejido linfático de las mucosas, particularmente en las placas de Peyer y en los ganglios linfáticos mesentéricos, y que los plasmoblastos con cambio de la clase a IgA tienen una propensión especial a residir en la lámina propia del intestino y de otros tejidos mucosos.

La IgA secretada se transporta a través de las células epiteliales hasta la luz intestinal mediante un receptor de Fc específico para la IgA denominado receptor de poli-Ig. La IgA se produce en los linfocitos B de la lámina propia y se secreta en forma de un dímero que se mantiene unido mediante la cadena J que se elabora de forma coordinada. (En contraste, la IgA sérica es normalmente un monómero que carece de cadena J.) Desde la lámina propia, la IgA debe transportarse a través del epitelio hasta alcanzar la luz y esta función está mediada por el **receptor de poli-Ig**. Este receptor se sintetiza en las células epiteliales de las mucosas y se expresa en sus superficies basal y lateral. Es una glucoproteína con cinco dominios extracelulares homólogos a los dominios de Ig y forma parte, por tanto, de la superfamilia de Ig. La IgA dimérica secretada que contiene cadenas J se une al receptor de poli-Ig asociado a la membrana de las células epiteliales de las mucosas (figura 14-18). Este complejo se endocita al interior de la célula epitelial y se transporta activamente en vesículas a la superficie luminal. Aquí, el receptor de poli-Ig se escinde proteolíticamente, sus dominios transmembranario y citoplásmico se quedan unidos a la célula epitelial y el dominio extracelular del receptor que transporta la molécula de IgA se libera a la luz intestinal. El componente del receptor asociado a la IgA se llama **componente secretorio.** El receptor de poli-Ig también es responsable de la secreción de IgA en la bilis, la leche, el esputo, la saliva y el sudor. Aunque su capacidad para transportar IgA se ha estudiado con mayor detalle, este receptor también es capaz de transportar IgM a las secreciones intestinales. (Recuérdese que la IgM secretada también es un polímero asociado a la cadena J.) Esta es la razón por la que este receptor se llama receptor de poli-Ig.

Inmunidad neonatal

Los mamíferos recién nacidos están protegidos de las infecciones por anticuerpos producidos por la madre que se transportan a través de la placenta hacia el interior de la circulación fetal, así como por anticuerpos presentes en la leche ingerida que se transportan a través del epitelio intestinal de los recién nacidos. Los neonatos carecen de la capacidad para organizar respuestas inmunitarias eficaces frente a los microorganismos y durante varios meses después del nacimiento su principal defensa frente a las infecciones consiste en la inmunidad pasiva proporcionada por los anticuerpos maternos. La IgG materna se transporta a través de la placenta y las IgA e IgG maternas de la leche son ingeridas por el lactante. Las IgA e IgG ingeridas pueden neutralizar los microorganismos que intentan colonizar el intestino del niño y los anticuerpos IgG ingeridos también se transportan a través del epitelio intestinal a la

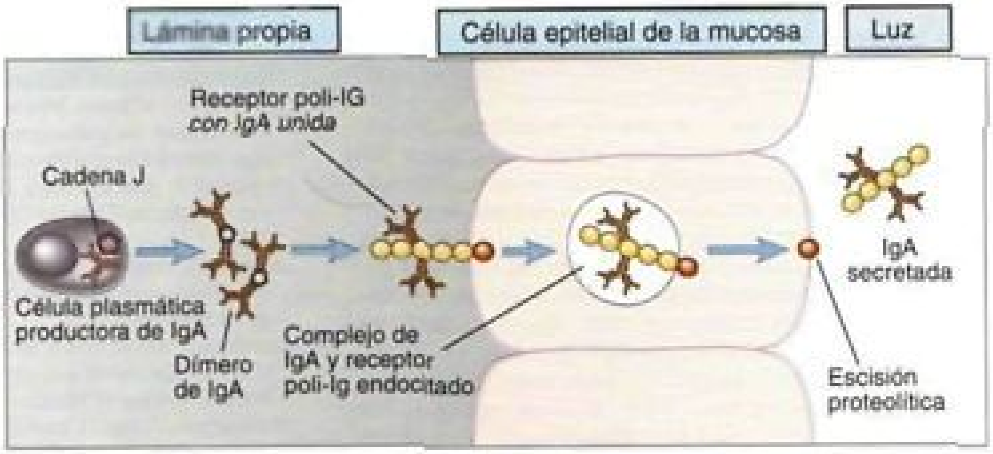


Lámina propia
Célula epitelial de la mucosa
Luz
Receptor poli-IG con IgA unida
Cadena J
Célula plasmática productora de IgA
Dímero de IgA
Complejo de IgA y receptor poli-Ig endocitado
IgA secretada
Escisión proteolítica

FIGURA 14-18 Transporte de IgA a través de las células epiteliales. La IgA se sintetiza por las células plasmáticas en la lámina propia de los tejidos mucosos y se une al receptor poli-Ig en la base de una célula epitelial. El complejo es transportado activamente a través de la célula epitelial y la IgA unida se libera en la luz mediante escisión proteolítica. El proceso del transporte activo a través de la célula se denomina transcitosis.

circulación del recién nacido. De este modo, los recién nacidos contienen prácticamente los mismos anticuerpos IgG que la madre.

El transporte de IgG materna a través de la placenta y del epitelio intestinal neonatal está mediado por un receptor de Fc específico de IgG denominado **receptor de Fc neonatal** (FcRn). El FcRn es único entre los receptores de Fc en que se parece a una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase I que contiene una cadena pesada transmembranaria que se asocia de forma no covalente a β_2-microglobulina. Sin embargo, en la interacción de IgG con FcRn no participa la hendidura de unión a péptidos de las moléculas del CPH de la clase I para mostrar péptidos que sean reconocidos por los linfocitos T.

Los adultos expresan también FcRn en el endotelio y en muchos tejidos epiteliales. En el periodo postnatal, este receptor actúa protegiendo a los anticuerpos IgG plasmáticos de su degradación. Se une a la IgG circulante, favorece la endocitosis de los complejos de la IgG con el receptor de una forma que protege al anticuerpo interiorizado de la degradación intracelular, y recicla el anticuerpo unido hacia la superficie celular antes de volver a liberarlo hacia la circulación. Este proceso de secuestro y liberación repetidos de la IgG contribuye a su semivida más prolongada. Los ratones carentes de β_2-microglobulina tienen concentraciones 10 veces más bajas de IgG sérica que los ratones normales debido al aumento del catabolismo de los anticuerpos como consecuencia de su incapacidad para expresar el receptor protector de Fc asociado a β_2-microglobulina. La contribución de la porción Fc de la IgG a la prolongación de la semivida de los anticuerpos se ha utilizado para generar proteínas de fusión útiles en terapéutica que incluyen la porción Fc de la IgG humana, y que en consecuencia sobreviven periodos prolongados en la circulación. Un ejemplo de una proteína de fusión de vida prolongada de este tipo es una proteína quimérica que contiene los dominios extracelulares del receptor del TNF fusionados a las porciones Fc de la IgG humana. Esta proteína inhibe competitivamente las interacciones TNF-TNFR y se utiliza para tratar a pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn.

El receptor FcRn contribuye a la prolongada semivida de todas las moléculas de IgG, incluyendo los autoanticuerpos patógenos. Mientras que la eficacia de la IGIV en las enfermedades autoinmunitarias puede depender de señales inhibidoras derivadas de FcγRIIB (véase más arriba), grandes cantidades de anticuerpos IgG exógenos infundidos podrían competir con los autoanticuerpos IgG endógenos y patógenos por su reconocimiento por el FcRn y de esta manera atenuarían las semividas de los anticuerpos asociados a las enfermedades.

RESUMEN

- La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos y es el brazo efector del sistema inmunitario adaptativo responsable de la defensa frente a los microorganismos extracelulares y las toxinas microbianas. Los anticuerpos que ofrecen protección frente a la infección pueden ser producidos por células secretoras de anticuerpos y de vida larga que se generan por la primera exposición al antígeno microbiano o por la reactivación por el antígeno de los linfocitos B de memoria.

- Las funciones efectoras de los anticuerpos son la *neutralización de los antígenos, la fagocitosis de las* partículas opsonizadas dependiente del receptor de Fc y la activación del sistema del complemento.

- Los anticuerpos bloquean, o neutralizan, la infecciosidad de los microorganismos uniéndose a ellos e impidiendo estéricamente sus interacciones con los receptores celulares. Los anticuerpos bloquean de la misma forma las acciones patológicas de las toxinas evitando su unión a las células huésped.

- Las partículas recubiertas de anticuerpos (opsonizadas) son fagocitadas mediante la unión de las porciones de Fc de los anticuerpos a los receptores de Fc de los fagocitos. Hay varios tipos de receptores de Fc específicos para las diferentes subclases de IgG y para los anticuerpos IgA e IgE y distintos receptores de Fc se unen a los anticuerpos con afinidades variables. La unión de una Ig que forma complejo con un antígeno a los receptores Fc de un fagocito también suministra señales que estimulan las actividades microbicidas de los fagocitos.

- El sistema del complemento consta de proteínas séricas y de membrana que interaccionan de una forma muy regulada para generar productos proteínicos biológicamente activos. Las tres vías principales de activación del complemento son la alternativa, que se activa en las superficies microbianas sin anticuerpos, la clásica, que se activa mediante complejos de antígenos y anticuerpos, y la vía de la lectina, iniciada por la unión de las colectinas a los antígenos. Estas vías generan enzimas que escinden la proteína C3 y los productos de C3 se unen covalentemente a las superficies microbianas o a los anticuerpos, de forma que los pasos siguientes de la activación del complemento se limitan a estos lugares. Ambas vías convergen después de la proteólisis de C3 y los pasos finales consisten en la proteólisis y asociación de varias proteínas del complemento, que culminan en la formación del CAM.

- La activación del complemento está regulada por varias proteínas plasmáticas y de la membrana celular que inhiben diferentes pasos de las cascadas.

- Las funciones biológicas del sistema del complemento consisten en la opsonización de los microorganismos e inmunocomplejos mediante fragmentos proteolíticos de C3, seguido de la unión a receptores fagocíticos de fragmentos del complemento y la fagocitosis, la activación de las células inflamatorias mediante fragmentos proteolíticos de las proteínas del complemento denominados anafilotoxinas (C3a, C4a, C5a), la citólisis mediada por la formación de CAM en las superficies de las células, la solubilización y eliminación de los inmunocomplejos y la potenciación de las respuestas inmunitarias humorales.

- La defensa frente a microorganismos y toxinas en la luz de los órganos mucosos depende de anticuerpos IgA que se sintetizan en el tejido linfático de las mucosas y se transportan activamente a través de las células epiteliales hasta el interior de la luz.

- La inmunidad protectora en los neonatos es una forma de inmunidad pasiva proporcionada por anticuerpos maternos que se transportan a través de la placenta o se ingieren y transportan a través del epitelio intestinal mediante un receptor de Fc neonatal especializado.

Bibliografía seleccionada

Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. Nature Immunology 5:981–986, 2004.

Cook HT, and M Botto. Mechanisms of disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Nature Clinical Practice Rheumatology 2:330–337, 2006.

Fargarsan S, and T Honjo. Regulation of IgA synthesis at mucosal surfaces. Current Opinion in Immunology 16: 277–283, 2004.

Lencer WI, and RS Blumberg. A passionate kiss, then run: exocytosis and recycling of IgG by FcRn. Trends in Cell Biology 15:5–9, 2005.

Manderson AP, M Botto, and MJ Walport. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. Annual Review of Immunology 22:431–456, 2004.

Nimmerjahn F, and JV Ravetch. Fc gamma receptors: old friends and new family members. Immunity 24:19–28, 2006.

Ogden CA, and KB Elkon. Role of complement and other innate immune mechanisms in the removal of apptotic cells. Current Directions in Autoimmunity 9:120–142, 2006.

Parren PW, and DR Burton. The antiviral activity of antibodies in vitro and in vivo. Advances in Immunology 77:195–262, 2001.

Petersen SV, S Thiel, and JC Jensenius. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. Molecular Immunology 38:133–149, 2001.

Ravetch JV, and S Bolland. IgG Fc receptors. Annual Review of Immunology 19:275–290, 2001.

Roozendaal R, and MC Carroll. Emerging patterns in complement-mediated pathogen recognition. Cell 125:29–32, 2006.

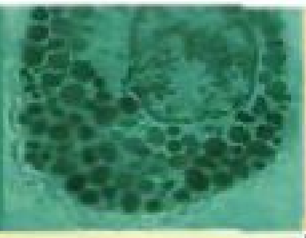
Seelen MA, and MR Daha. The role of complement in autoimmune renal disease. Autoimmunity 39:411–415, 2006.

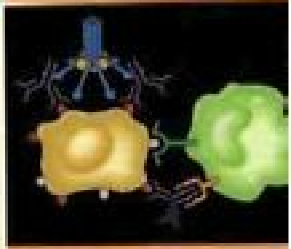
Smith GP, and RA Smith. Membrane-targeted complement inhibitors. Molecular Immunology 38:249–255, 2001.

Thurman JM, and VM Holers. The central role of the alterna-tive complement pathway in human disease. Journal of Immunology 176:1305–1310, 2006.

Walport MJ. Complement. New England Journal of Medicine 344:1058–1066, 1141–1144, 2001.

Sección V

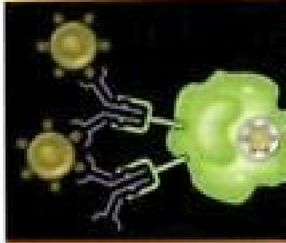




Inmunidad en la defensa y en la enfermedad

En esta última sección del libro se aplican los mecanismos básicos de la inmunidad innata y adaptativa al conocimiento de las defensas inmunitarias frente a los microorganismos y los tumores, las reacciones frente a los trasplantes y las enfermedades producidas por respuestas inmunitarias anormales. El capítulo 15 es una visión general de los mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa frente a diferentes tipos de microorganismos, y la interacción entre los microorganismos y el sistema inmunitario. El capítulo 16 aborda la inmunología del trasplante de tejidos, un tratamiento prometedor para diversas enfermedades cuyo éxito está limitado en gran medida por la respuesta de rechazo inmunitario. El capítulo 17 describe las respuestas inmunitarias frente a los tumores y los métodos inmunitarios del tratamiento antineoplásico. El capítulo 18 trata los mecanismos de las enfermedades producidas por respuestas inmunitarias aberrantes, las denominadas enfermedades por hipersensibilidad, y pone de relieve la patogenia de los trastornos autoinmunitarios. En el capítulo 19 se describe la hipersensiblidad inmediata y la alergia, que es el grupo más frecuente de enfermedades producidas por respuestas inmunitarias. En el capítulo 20 se analizan las bases celulares y moleculares de las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, incluido el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Capítulo 15



INMUNIDAD FRENTE A LOS MICROBIOS

Características generales de las respuestas inmunitarias frente a los microorganismos, 352

Inmunidad frente a las bacterias extracelulares, 354
- Inmunidad innata frente a las bacterias extracelulares, 354
- Respuestas inmunitarias adaptativas frente a las bacterias extracelulares, 354
- Efectos perjudiciales de las respuestas inmunitarias, 354
- Evasión de los mecanismos inmunitarios por parte de las bacterias extracelulares, 355

Inmunidad frente a las bacterias intracelulares, 357
- Inmunidad innata frente a las bacterias intracelulares, 358
- Respuestas inmunitarias adaptativas frente a las bacterias intracelulares, 358
- Evasión de los mecanismos inmunitarios por parte de las bacterias intracelulares, 361

Inmunidad frente a los hongos, 362
- Inmunidad innata y adaptativa frente a los hongos, 362

Inmunidad frente a los virus, 362
- Inmunidad innata frente a los virus, 362
- Respuestas inmunitarias adaptativas frente a los virus, 363
- Evasión de los mecanismos inmunitarios por parte de los virus, 364

Inmunidad frente a los parásitos, 365
- Inmunidad innata frente a los parásitos, 365
- Respuestas inmunitarias adaptativas frente a los parásitos, 365
- Evasión de los mecanismos inmunitarios por parte de los parásitos, 368

Estrategias para el desarrollo de vacunas, 370
- Vacunas de bacterias y virus atenuados e inactivados, 370
- Vacunas de antígenos purificados (subunidades), 371
- Vacunas de antígenos sintéticos, 371
- Vectores víricos vivos, 371
- Vacunas de ADN, 371
- Adyuvantes e inmunomoduladores, 372
- Inmunización pasiva, 372

Resumen, 372

En los capítulos precedentes se han descrito los componentes del sistema inmunitario, así como la generación y funciones de las respuestas inmunitarias. En este capítulo se integra esta información y se expone la forma en que el *sistema inmunitario lleva a cabo su función fisiológica más* importante, la protección del huésped de las infecciones microbianas. Se ilustrará la importancia fisiológica de los distintos aspectos del sistema inmunitario y se expondrán las características más importantes de la inmunidad frente a distintos tipos de microorganismos patógenos, además de los sistemas empleados por los microbios para tratar de resistir a los mecanismos de defensa del huésped.

El desarrollo de una enfermedad infecciosa en un individuo supone interacciones complejas entre los microorganismos y el huésped. Los acontecimientos esenciales durante la infección son la entrada del microorganismo, la invasión y colonización de los tejidos del huésped, la superación de las defensas del huésped y la lesión o alteración funcional de los tejidos. Algunos microorganismos producen enfermedad a través de la liberación de toxinas, incluso con una escasa colonización de los tejidos. Muchas características de los microorganismos determinan su virulencia y muchos mecanismos diferentes contribuyen a la patogenia de las enfermedades infecciosas. El tema de la patogenia microbiana escapa al ámbito de este libro, por lo que no se tratará con detalle. La exposición se centrará, más bien, en las respuestas inmunitarias del huésped frente a los microorganismos patógenos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS FRENTE A LOS MICROORGANISMOS

Aunque las respuestas defensivas antimicrobianas del huésped son numerosas y variadas, existen varias características generales importantes que son comunes a todas ellas.

- ***La defensa contra los microorganismos se lleva a cabo mediante los mecanismos efectores de la inmunidad innata y adaptativa.*** El sistema inmunitario innato proporciona la defensa inicial, mientras que el adaptativo se encarga de proporcionar una respuesta más potente y mantenida. Muchos microorganismos patógenos han evolucionado para resistir a los mecanismos de defensa innata, por lo que la protección frente a ellos depende fundamentalmente de las respuestas inmunitarias adaptativas. Las respuestas inmunitarias adaptativas generalmente son más potentes que la inmunidad innata por varios motivos, que incluyen la expansión del reservorio de linfocitos específicos de antígeno y su especialización (véase más adelante). Las respuestas inmunitarias adaptativas a los microbios estimulan las células efectoras para que los eliminen, al tiempo que las células de memoria protegen a la persona de las infecciones posteriores.
- ***El sistema inmunitario responde de una forma concreta y especializada a las distintas clases de microbios para combatir con la mayor eficacia posible a cada uno de los microorganismos infecciosos.*** Como los microorganismos son muy distintos en lo que se refiere a sus patrones de invasión y colonización del huésped, su eliminación requiere la participación de distintos sistemas efectores. La especialización de la inmunidad adaptativa hace que la respuesta del huésped a cada tipo de microorganismo sea óptima.
- ***La supervivencia y capacidad patógena de los microorganismos en el huésped depende esencialmente de su capacidad para evitar o resistir los mecanismos efectores de la inmunidad.*** Los microorganismos infecciosos y sus huéspedes están comprometidos en una lucha constante por la supervivencia, de modo que el equilibrio entre las respuestas inmunitarias del huésped y la estrategia de los microorganismos para resistir a la inmunidad determina, a menudo, el desenlace final de la infección. Como se verá más adelante en este capítulo, los microorganismos han desarrollado diversos mecanismos para sobrevivir ante las poderosas defensas inmunitarias.
- ***En muchas infecciones, la lesión hística y la enfermedad pueden deberse a la respuesta del huésped frente al microorganismo y a sus productos, más que al efecto del propio microorganismo.*** La inmunidad, como otros muchos mecanismos de defensa, es necesaria para la supervivencia del huésped, pero también puede provocar lesiones en él.

En este capítulo se considerarán cinco tipos de microorganismos patógenos que ilustran las principales características de la inmunidad frente a los microbios: bacterias extracelulares, bacterias intracelulares, hongos, virus, y protozoos y parásitos multicelulares (tabla 15-1). El estudio de las respuestas inmunitarias frente a estos microorganismos pone de manifiesto la diversidad de la inmunidad antimicrobiana y la importancia fisiológica de las funciones efectoras de los linfocitos expuestas en capítulos anteriores.

Tabla 15-1. Ejemplos de microorganismos patógenos

Microorganismo	Ejemplos de enfermedades humanas	Mecanismos patogénicos
Bacterias extracelulares		
Staphylococcus aureus	Infecciones de la piel y de los tejidos blandos, absceso pulmonar; sistémicas: síndrome del *shock* séptico, intoxicación alimentaria	Infecciones cutáneas: inflamación aguda inducida por toxinas; muerte celular producida por toxinas formadoras de poros Sistémicas: síntesis de citocinas por los linfocitos T inducida por enterotoxinas («superantígenos»); produce necrosis cutánea, *shock* y diarrea
Streptococcus pyogenes (grupo A)	Faringitis Infecciones cutáneas: impétigo, erisipela; celulitis Sistémicas: escarlatina	Inflamación aguda inducida por diferentes toxinas, p. ej., la antiestreptolisina O lesiona las membranas celulares (acción antifagocítica de los polisacáridos capsulares)
Streptococcus pyogenes (neumococo)	Neumonía, meningitis	Inflamación aguda inducida por los componentes de la pared celular; la neumolisina es similar a la estreptolisina O
Escherichia coli	Infecciones urinarias, gastroenteritis, *shock* séptico	Las toxinas actúan sobre el epitelio intestinal y producen aumento de la secreción de cloruro y agua; la endotoxina (LPS) estimula la secreción de citocinas por los macrófagos

Tabla 15-1. *(Cont.)*

Microorganismo	Ejemplos de enfermedades humanas	Mecanismos patogénicos
Vibrio cholerae	Diarrea	La toxina colérica ADP ribosila la subunidad de la proteína G, lo que produce un aumento del AMP cíclico en las células epiteliales digestivas y da lugar la secreción de cloruro y pérdida de agua
Clostridium tetani	Tetanos	La toxina tetánica se une a la placa motora terminal en las uniones neuromusculares y produce una contracción muscular irreversible
Neisseria meningitidis (meningococo)	Meningitis	Inflamación aguda y enfermedad sistémica producidas por una potente endotoxina
Corynebacterium diphtheriae	Difteria	La toxina diftérica ADP ribosila el factor de elongación-2 e inhibe la síntesis proteínica
Bacterias intracelulares		
Micobacterias	Tuberculosis, lepra	Activación de los macrófagos que produce inflamación granulomatosa y destrucción hística
Listeria monocytogenes	Listeriosis	La listeriolisina altera las membranas celulares
Legionella pneumophila	Enfermedad de los legionarios	La citotoxina lisa las células y produce lesión e inflamación pulmonar
Hongos		
Candida albicans	Candidiasis	Desconocidos; se une a las proteínas del complemento
Aspergillus fumigatus	Aspergilosis	Invasión y trombosis de los vasos sanguíneos, que produce necrosis isquémica y lesión celular
Histoplasma capsulatum	Histoplasmosis	Infección pulmonar producida por inflamación granulomatosa
Virus		
Poliomielitis	Poliomielitis	Inhibe la síntesis proteica de las células del anfitrión (tropismo por las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal)
Gripe	Neumonía gripal	Inhibe la síntesis proteínica de las células del anfitrión (tropismo por las células epiteliales ideadas)
Rabia	Encefalitis rábica	Inhibe la síntesis proteínica de las células del anfitrión (tropismo por los nervios periféricos)
Herpes simple	Varias infecciones herpéticas (cutánea, sistémica)	Inhibe la síntesis proteínica de las células del anfitrión; deterioro funcional de las células inmunitarias
Hepatitis B	Hepatitis vírica	Respuesta de los LTC del anfitrión frente a los hepatocitos infectados
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa; proliferación de linfocitos B, linfomas	Infección aguda: lisis celular (tropismo por los linfocitos B) Infección latente: estimula la proliferación de los linfocitos B
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)	Múltiples: destrucción de los linfocitos T $CD4^+$, deterioro funcional de las células inmunitarias (véase capítulo 20)

Abreviaturas: ADP, difosfato de adenosina; AMP, monofosfato de adenosina; LPS, lipopolisacárido; LTC, linfocito T citotóxico.

Se presentan ejemplos de microorganismos patógenos de diferentes clases, con un breve resumen de los mecanismos conocidos o propuestos de lesión quística y de enfermedad. Los ejemplos de los parásitos están en la tabla 15-4.
Esta tabla se compuso con la ayuda de la Dra. Arlene Sharpe, Department of Pathology, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.

INMUNIDAD FRENTE A LAS BACTERIAS EXTRACELULARES

Las bacterias extracelulares pueden replicarse fuera de las células huésped y lo hacen, por ejemplo, en la circulación, los tejidos conjuntivos y los espacios hísticos constituidos por las luces de las vías respiratorias o el intestino. Hay muchas especies de bacterias extracelulares patógenas y las enfermedades que producen se deben a dos mecanismos principales. En primer lugar, estas bacterias provocan una inflamación que conlleva la destrucción del tejido en el foco de la infección. De esta forma, los cocos piógenos (formadores de pus) originan un gran número de infecciones supuradas en el ser humano. En segundo lugar, muchas de estas bacterias producen **toxinas**, que ejercen efectos patológicos diversos. Estas toxinas pueden ser endotoxinas, es decir, componentes de las paredes celulares bacterianas, o exotoxinas, sustancias secretadas de manera activa por las bacterias. La endotoxina de las bacterias gramnegativas, también denominada **lipopolisacárido (LPS)**, se ha mencionado ya en capítulos anteriores como un potente activador de los macrófagos. Muchas exotoxinas son citotóxicas y destruyen las células por distintos mecanismos bioquímicos; otras interfieren en las funciones celulares normales sin eliminar las células y otras estimulan la síntesis de citocinas, que son las que producen la enfermedad.

Inmunidad innata frente a las bacterias extracelulares

Los mecanismos principales de la inmunidad innata frente a las bacterias extracelulares son la activación del complemento, la fagocitosis y la respuesta inflamatoria. Las bacterias grampositivas contienen en sus paredes un peptidoglucano que activa la vía alternativa del complemento al inducir la formación de C3-convertasa (véase capítulo 14). El LPS de la pared celular de las bacterias gramnegativas también activa la vía alternativa del complemento sin anticuerpos. Las bacterias que expresan manosa en su superficie pueden unirse a la lectina fijadora de manosa, un homólogo de C1q, con la consiguiente activación del complemento a través de la vía de la lectina. Una consecuencia de la activación del complemento es la opsonización y la potenciación de la fagocitosis bacteriana. Además, el complejo de ataque a la membrana lisa las bacterias, en especial, las especies de *Neisseria*, y los productos de degradación del complemento participan en las respuestas inflamatorias a través de la atracción y activación de los leucocitos. Los fagocitos se unen a las bacterias extracelulares mediante distintos receptores de superficie, tales como receptores de manosa y receptores «basureros» *(scavenger)*, y a las bacterias opsonizadas mediante los receptores del complemento. Los receptores de tipo *toll* de los fagocitos intervienen en su activación como consecuencia de su encuentro con los microorganismos. Estos diversos receptores estimulan la fagocitosis de los microbios y las actividades antimicrobianas de los fagocitos (véase capítulo 2). Además, los fagocitos activados secretan citocinas, que favorecen la penetración de los leucocitos en los focos infecciosos (inflamación). La lesión del tejido normal es un efecto secundario patológico de la inflamación. Las citocinas también desencadenan las manifestaciones sistémicas de la infección, como fiebre y síntesis de proteínas de fase aguda.

Respuestas inmunitarias adaptativas frente a las bacterias extracelulares

La inmunidad humoral es la respuesta inmunitaria protectora más importante frente a las bacterias extracelulares y su función consiste en eliminar los microorganismos y neutralizar sus toxinas (figura 15-1). Las respuestas de anticuerpos frente a las bacterias extracelulares van dirigidas contra los antígenos de la pared celular y contra las toxinas secretadas y asociadas a las células, que pueden ser polisacáridos o proteínas. Los polisacáridos son el prototipo de antígenos independientes del timo y una de las funciones más importantes de la inmunidad humoral es la defensa frente a las bacterias encapsuladas ricas en polisacáridos. Los mecanismos efectores utilizados por los anticuerpos para combatir estas infecciones consisten en neutralización, opsonización, fagocitosis y activación del complemento por la vía clásica (véase capítulo 14). La neutralización está mediada por isotipos de IgG e IgA de alta afinidad, la opsonización por algunas subclases de IgG y la activación del complemento por IgM y subclases de IgG. Los antígenos proteínicos de las bacterias extracelulares también activan a los linfocitos T cooperadores $CD4^+$, con síntesis de citocinas que estimulan la elaboración de anticuerpos, la inducción de inflamación local y la potenciación de las actividades fagocíticas y microbicidas de los macrófagos (véase figura 15-1). El interferón gamma (IFN-γ) es la citocina de los linfocitos T responsable de la activación de los macrófagos y el factor de necrosis tumoral (TNF) y la linfotoxina desencadenan la inflamación. Trabajos recientes, realizados principalmente en ratones, han mostrado que la IL-17 sintetizada por los linfocitos «T_H17» es responsable de la inflamación rica en neutrófilos y de la defensa frente a algunas infecciones bacterianas.

Efectos perjudiciales de las respuestas inmunitarias

Las consecuencias lesivas más importantes de las respuestas del huésped frente a las bacterias extracelulares son la inflamación y el shock séptico. Las mismas reacciones de los neutrófilos y de los macrófagos que tienen como función erradicar la infección también producen lesión hística mediante la síntesis local de intermediarios reactivos del oxígeno y enzimas lisosómicas. Estas reacciones inflamatorias habitualmente son autolimitadas y controladas. El ***shock* séptico** es la consecuencia patológica inducida por citocinas más grave de las infecciones por bacterias gramnegativas y algunas grampositivas. Se trata de un síndrome caracterizado por colapso circulatorio y coagulación intravascular diseminada (cuadro 15-1). La fase temprana del *shock* séptico está producida por las citocinas sintetizadas por los macrófagos que son activados por los componentes microbianos, particularmente el LPS. El TNF es el mediador más importante del *shock* séptico, aunque también puede contribuir el IFN-γ y la interleucina-12 (IL-12). De hecho, las concentraciones séricas de TNF permiten predecir la evolución final de las infecciones graves por gramnegativos. Este aumento súbito y temprano de cantidades mortales de citocinas a veces se denomina «tormenta de citocinas». Hay algunos datos de que la progresión del *shock* séptico se asocia a unas respuestas inmunitarias defectuosas, tal vez en relación con la depleción de los linfocitos T, que da lugar a una propagación del microorganismo sin

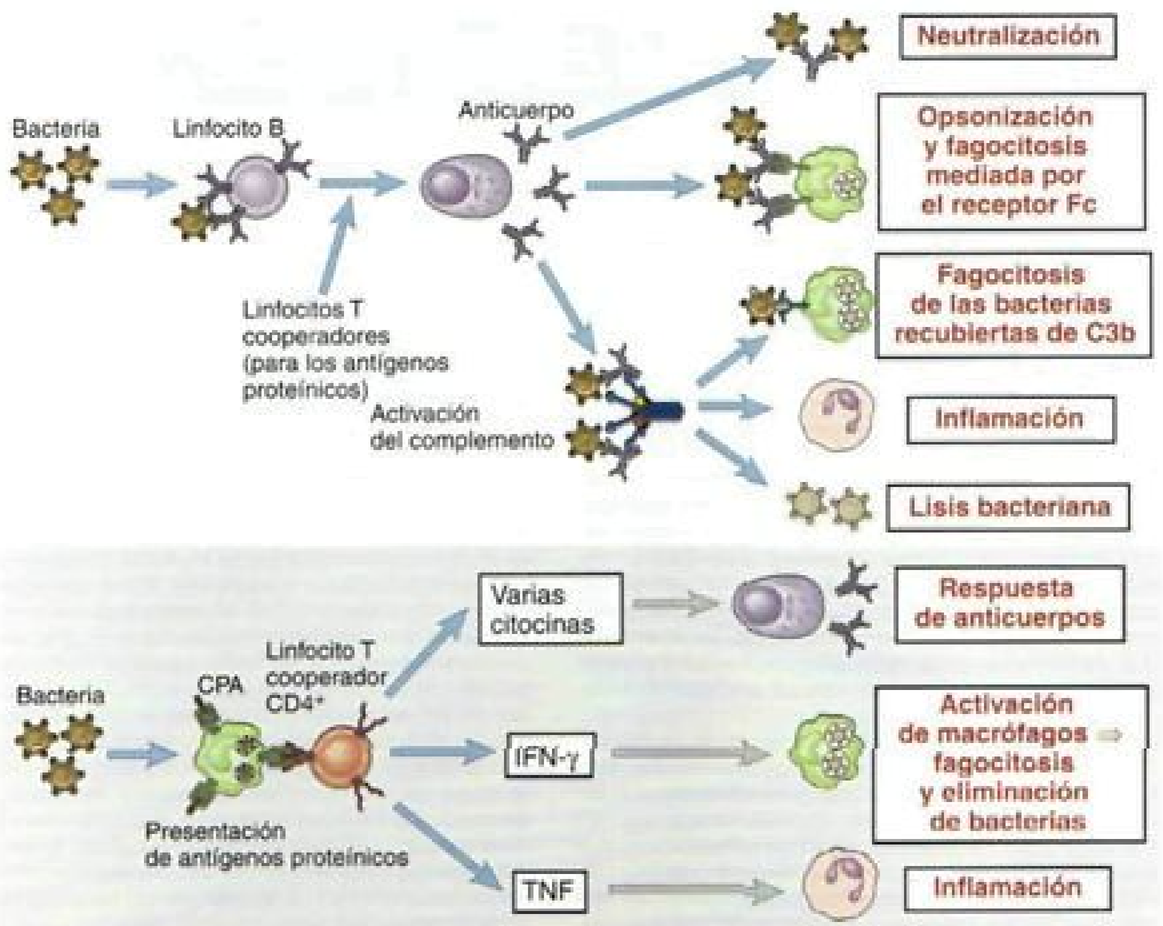

Bacteria
Linfocito B
Anticuerpo
Linfocitos T cooperadores (para los antígenos proteínicos)
Activación del complemento
Neutralización
Opsonización y fagocitosis mediada por el receptor Fc
Fagocitosis de las bacterias recubiertas de C3b
Inflamación
Lisis bacteriana
Varias citocinas
Respuesta de anticuerpos
Bacteria
CPA
Linfocito T cooperador CD4⁺
IFN-γ
Activación de macrófagos ⇒ fagocitosis y eliminación de bacterias
Presentación de antígenos proteínicos
TNF
Inflamación

FIGURA 15-1 Respuestas inmunitarias adaptativas frente a los microorganismos extracelulares. Las respuestas inmunitarias adaptativas a los microorganismos extracelulares, tales como bacterias, y a sus toxinas consisten en la producción de anticuerpos y en la activación de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$. Los anticuerpos neutralizan y eliminan los microorganismos y las toxinas mediante varios mecanismos. Los linfocitos T cooperadores sintetizan citocinas que estimulan las respuestas de linfocitos B, la activación de los macrófagos y la inflamación. CPA, células presentadoras de antígenos; IFN-γ, interferón gamma; TNF, factor de necrosis tumoral.

oposición. Algunas toxinas bacterianas estimulan a todos los linfocitos T que expresan una determinada familia de genes de receptores de los linfocitos T V_β. Estas toxinas se conocen como **superantígenos** (cuadro 15-2). Su importancia radica en su capacidad para activar a muchos linfocitos T, con la consiguiente síntesis de cantidades elevadas de citocinas y que también producen *shock* séptico.

En ocasiones, una complicación tardía de la respuesta inmunitaria humoral frente a las infecciones bacterianas consiste en la producción de anticuerpos causantes de enfermedad. Los mejores ejemplos de esta situación son dos raras secuelas de las infecciones estreptocócicas faríngeas o cutáneas, que se manifiestan semanas o incluso meses después de erradicarse la infección. La fiebre reumática es una secuela de la infección faríngea producida por algunos serotipos de estreptococos betahemolíticos. La infección induce la síntesis de anticuerpos frente a la proteína de la pared celular bacteriana (proteína M). Algunos de estos anticuerpos establecen reacciones cruzadas con las proteínas y la miosina del sarcolema miocárdico y se depositan en el corazón, donde causan inflamación (carditis). La glomerulonefritis postestreptocócica es una secuela de la infección cutánea o faríngea por otros serotipos del estreptococo betahemolítico. Los anticuerpos desarrollados contra esta bacteria forman complejos con los antígenos bacterianos y estos inmunocomplejos pueden depositarse en los glomérulos renales, provocando una nefritis.

Evasión de los mecanismos inmunitarios por parte de las bacterias extracelulares

La virulencia de las bacterias extracelulares depende de varios mecanismos que resisten la inmunidad del huésped (tabla 15-2), tales como mecanismos antifagocíticos y la inhibición del complemento o la activación de los productos del complemento. Las bacterias con cápsulas ricas en polisacáridos resisten la fagocitosis, por lo que son mucho más virulentas que las cepas homólogas que no disponen de cápsula. Las cápsulas de muchas bacterias grampositivas y gramnegativas contienen ácido siálico, que inhibe la activación del complemento por la vía alternativa.

El mecanismo más importante de defensa bacteriana frente a la inmunidad humoral es la variación génica de sus antígenos de superficie. Algunos de los antígenos de la superficie de bacterias, como el gonococo y *Escherichia coli*, se encuentran en sus vellosidades, unas estructuras responsables de la adhesión de estos microorganismos a las células del huésped. El antígeno principal de las vellosidades es una proteína denominada pilina. Los genes de la pilina de los gonococos experimentan conversiones génicas extensas,

Cuadro 15-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: RESPUESTAS FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS FRENTE AL LIPOPOLISACÁRIDO BACTERIANO

El LPS bacteriano (o endotoxina) es un producto de las bacterias gramnegativas, y es un potente estimulador de las respuestas inmunitarias innatas. El LPS está presente en las paredes celulares externas de las bacterias gramnegativas y contiene tanto componentes lipídicos como moléculas de polisacáridos. Los grupos polisacáridos pueden ser muy variables y son los principales antígenos de las bacterias gramnegativas reconocidos por el sistema inmunitario adaptativo. Por el contrario, la porción lipídica está muy conservada y es un ejemplo de un patrón molecular reconocido por el sistema inmunitario innato.

El LPS es un potente activador de los macrófagos. El LPS se une a una proteína plasmática de unión al LPS (LBP), y el complejo después se une a CD40 en los macrófagos y las células dendríticas. La porción de LPS es reconocida entonces por el RTT4 (véase capítulo 2). Los macrófagos, que sintetizan y expresan CD14, pueden responder a cantidades muy pequeñas de LPS, de tan sólo 10 pg/mL, y las células que carecen de CD14 no responden en general al LPS. Los genes que son inducidos por el LPS codifican citocinas, coestimuladores y enzimas del estallido respiratorio. Las funciones de estas proteínas en la inmunidad innata se describen en el capítulo 2.

Las alteraciones sistémicas que se observan en los pacientes que tienen infecciones bacterianas diseminadas, a veces denominadas síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), son reacciones a las citocinas cuya síntesis es estimulada por el LPS. En los pacientes con afectación leve, la respuesta incluye neutrofilia, fiebre y elevación de los reactantes de la fase aguda en el plasma. La neutrofilia es una respuesta de la médula ósea a las citocinas circulantes, especialmente el G-CSF, dando lugar a un aumento de la producción y liberación de neutrófilos para sustituir a los que se consumen durante la inflamación. Una elevación del recuento de neutrófilos circulantes, especialmente cuando se acompaña de la presencia de neutrófilos inmaduros liberados prematuramente desde la médula ósea, es un signo clínico de infección. La fiebre se produce en respuesta a sustancias denominadas pirógenos, que actúan elevando la síntesis de prostaglandinas en las células vasculares y perivasculares del hipotálamo. Productos bacterianos como el LPS (denominados pirógenos exógenos) estimulan a los leucocitos para que liberen citocinas como IL-1 y TNF (denominados pirógenos endógenos), que aumentan la enzima denominada ciclooxigenasa, que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas. Los antiinflamatorios no esteroideos, como ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre inhibiendo la ciclooxigenasa-2 y bloqueando de esta forma la síntesis de prostaglandinas. Se ha mostrado que la elevación de la temperatura corporal ayuda a los anfibios a controlar las infecciones microbianas, y se supone que la fiebre hace lo mismo en los mamíferos, aunque se desconoce el mecanismo. Los reactantes de la fase aguda son proteínas plasmáticas, la mayoría de ellas sintetizadas en el hígado, cuyas concentraciones plasmáticas aumentan como parte de la respuesta al LPS. Tres de los ejemplos mejor conocidos de estas proteínas son la proteína C-reactiva (PCR), el fibrinógeno y la proteína sérica del amiloide A. La síntesis de estas moléculas por los hepatocitos es activada por citocinas, especialmente la IL-6 (para la PCR y el fibrinógeno) y la IL-1 o el TNF (para la proteína sérica del amiloide A). La elevación del fibrinógeno hace que los eritrocitos formen pilas (cilindros) que sedimentan con más rapidez con una gravedad unitaria que los eritrocitos individuales. Esta es la base de la medición de la velocidad de sedimentación globular como prueba sencilla para detectar la respuesta inflamatoria sistémica debida a cualquiera de diversos estímulos, incluyendo el LPS.

Cuando una infección bacteriana grave da lugar a la presencia de gérmenes y LPS la sangre, una situación llamada septicemia, aumentan las concentraciones de citocinas circulantes y cambia la forma de la respuesta del huésped. Las elevadas concentraciones de citocinas que se sintetizan en respuesta al LPS pueden producir coagulación intravascular diseminada (CID), que se debe al aumento de la expresión de proteínas procoagulantes (p. ej., factor tisular) y a la reducción de la actividad anticoagulante sobre las células endoteliales activadas por el TNF. Múltiples órganos muestran inflamación y trombosis intravascular, que puede producir insuficiencia orgánica. La lesión tisular en respuesta al LPS también se puede deber a la activación de los linfocitos antes de que salgan de la vasculatura, lesionando de esta forma las células endoteliales y reduciendo el flujo sanguíneo. Los pulmones y el hígado son particularmente sensibles a la lesión por los neutrófilos. La lesión pulmonar en el SRIS se denomina habitualmente síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y se produce cuando la lesión endotelial mediada por los neutrófilos permite que salga líquido desde la sangre hacia el espacio aéreo. La lesión hepática y el deterioro de la función hepática dan lugar a imposibilidad de mantener la concentración sanguínea de glucosa normal debido a una ausencia de gluconeogenia a partir del glucógeno almacenado. El riñón y el intestino también se lesionan, en gran medida como consecuencia de la reducción de la perfusión. La producción excesiva de óxido nítrico por los miocitos cardíacos y por las células musculares lisas vasculares activadas por las citocinas da lugar a insuficiencia cardíaca y pérdida de la presión de perfusión, respectivamente, lo que produce *shock* hemodinámico. La tríada clínica de CID, hipoglucemia e insuficiencia cardíaca se describe como *shock* séptico. Esta enfermedad con frecuencia es mortal.

El TNF sintetizado por los macrófagos activados por el LPS es un importante mediador de la lesión inducida por el LPS. Esto se sabe porque el TNF puede simular muchos de los efectos del LPS, y en los ratones los anticuerpos anti-TNF y los receptores solubles del TNF pueden atenuar o bloquear completamente las respuestas al LPS. La IL-12 y el IFN-γ también contribuyen a la lesión inducida por el LPS, porque la IL-12 estimula la síntesis de IFN-γ por los linfocitos NK y los linfocitos T, y el IFN-γ aumenta la secreción de TNF por los macrófagos activados por el LPS y tiene un efecto sinérgico con el TNF en sus efectos sobre el endotelio. Los estudios clínicos de antagonistas del TNF y de la IL-1 en el *shock* séptico no han tenido éxito, tal vez porque diversas citocinas pueden contribuir a este trastorno.

gracias a las cuales la progenie de un microorganismo dado puede producir hasta 10^6 moléculas de pilina con propiedades antigénicas distintas. Esta capacidad para modificar sus antígenos ayuda a las bacterias a escapar del ataque de los anticuerpos específicos frente a las pilinas, aunque su principal importancia para los microorganismos podría radicar en la selección de las vellosidades que proporcionan una mayor adhesión a las células del huésped, para aumentar así

Cuadro 15-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: SUPERANTÍGENOS BACTERIANOS

Algunas toxinas microbianas reciben el nombre de superantígenos porque estimulan a un gran número de linfocitos T (más que los antígenos tradicionales), aunque no a todos (lo que los distingue de los activadores policlonales). Las enterotoxinas estafilocócicas son exotoxinas producidas por la bacteria grampositiva *Staphylococcus aureus* y compuestas por cinco grupos de proteínas serológicamente distintas: SEA, SEB, SEC, SED y SEE. Estas toxinas son la causa más frecuente de intoxicación alimentaria en el ser humano. Una toxina parecida, TSST, provoca una enfermedad denominada síndrome del *shock* tóxico (SST), que se ha asociado al uso de tampones sanitarios y a heridas quirúrgicas. Las exotoxinas pirógenas de los estreptococos y las exotoxinas sintetizadas por los micoplasmas pueden estar emparentadas estructural y funcionalmente con estas enterotoxinas.

La potencia de los superantígenos como activadores de los linfocitos T se relaciona con la forma en la que estas moléculas interactúan con las CPA y con los linfocitos T. Es importante señalar que la mayoría de los superantígenos actúa poniendo en contacto directo los linfocitos T con las CPA, uniéndose simultáneamente a las moléculas del CPH y a los receptores de los linfocitos T (RLT).

- Las enterotoxinas se unen a la región V_β de los receptores de los linfocitos T (RLT) y cada toxina estimula a los linfocitos T que expresan los receptores del antígeno cuyas regiones V_β están codificadas por un solo gen o una familia de genes V_β. En otras palabras, la especificidad de los linfocitos T por las distintas enterotoxinas está codificada en la región V_β y no depende de otros componentes del RLT, como los segmentos V_α, J o D, ya que las enterotoxinas se unen directamente a las cadenas β de las moléculas del RLT en la vecindad, pero en la parte exterior, de las regiones de unión al antígeno (determinantes de la complementariedad). Las distintas exotoxinas estimulan a los linfocitos T que expresan genes V_β de diferentes familias (véase tabla). La especificidad de las enterotoxinas por las regiones V_β explica su capacidad para estimular a muchos linfocitos T, pero no a todos.
- Las enterotoxinas se unen a las moléculas de CPH de la clase II de las CPA en un sitio diferente a la hendidura de unión al péptido. Las enterotoxinas no tienen por qué experimentar procesamiento intracelular, como hacen los antígenos proteínicos tradicionales, para unirse a estas moléculas del CPH. La misma enterotoxina se une a moléculas de la clase II de diferentes alelos, lo que indica que el polimorfismo del CPH no influye en la unión de estas toxinas. Cada molécula de enterotoxina estafilocócica posee dos sitios de unión para las moléculas del CPH de la clase II. Esta característica permite que cada molécula de enterotoxina entrecruce con las moléculas del CPH de las CPA, y el dímero enterotoxina-molécula del CPH puede entrecruzar con dos receptores del antígeno de cada linfocito T y de esta forma iniciar las respuestas de los linfocitos T.

Enterotoxina	Ratón	Ser humano
SEB	V_β7, 8,1-8,3,17	V_β3,12,14,15,17,20
SEC 2	V_β8,2,10	V_β12,13,14,15,17,20
SEE	V_β11,15,17	V_β5,1,6,1-6,3,8,18
TSST-1	V_β15,16	V_β2

Abreviaturas: SE, enterotoxina del estafilococo; TSST, toxina del síndrome del *shock* tóxico.

Las enterotoxinas estafilocócicas se encuentran entre los mitógenos naturales más potentes conocidos de los linfocitos T. Son capaces de estimular la proliferación de los linfocitos T vírgenes a concentraciones de 10^{-9} M o menos. Hasta uno de cada cinco linfocitos T del tejido linfático del ratón o de la sangre periférica humana puede responder a una enterotoxina particular. La elevada frecuencia de linfocitos T que responden a la enterotoxina estafilocócica, particularmente linfocitos $CD4^+$, tiene varias implicaciones funcionales. De forma aguda, la exposición a concentraciones elevadas de enterotoxina produce reacciones sistémicas como fiebre, coagulación intravascular diseminada y *shock* cardiovascular. Es probable que estas alteraciones estén mediadas por citocinas, como el TNF, sintetizadas directamente por los linfocitos T o por los macrófagos activados por los linfocitos T. Estas reacciones son similares a las reacciones sistémicas a la endotoxina (LPS), como en el *shock* séptico, que también son mediadas por citocinas (véase cuadro 15-1). La administración prolongada de enterotoxinas a ratones produce emaciación, atrofia tímica y una inmunodeficiencia profunda, también probablemente secundarias a concentraciones elevadas de TNF de forma crónica.

Las enterotoxinas estafilocócicas son unas herramientas útiles para el estudio de la maduración, activación y tolerancia de los linfocitos T. La administración de SEB a ratones recién nacidos provoca la desaparición intratímica de todos los linfocitos T inmaduros que expresan los genes V_β3 y V_β8. Esta desaparición es similar a la selección negativa inducida por los antígenos de los linfocitos T autorreactivos durante su maduración en el timo. Los superantígenos inducen también la muerte de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ maduros. Parece que este tipo de muerte celular es el modelo de desaparición de los linfocitos T maduros expuestos a antígenos propios.

Los productos de los genes víricos pueden actuar también como superantígenos. En algunas cepas de ratones endogámicos, distintos genes del virus del tumor mamario murino se han incorporado al genoma. Los antígenos víricos producidos por las células de una cepa pueden activar a los linfocitos T de otras cepas que expresan determinados segmentos V_β en sus receptores del antígeno. El resultado es una forma de «reacción linfocítica mixta» que no se debe a la disparidad del CPH. Este fenómeno se descubrió mucho antes de que se identificaran los superantígenos víricos y las reacciones entre las cepas se atribuyeron a los *locus* Ml (estimuladores linfocíticos menores). Hoy se sabe que los *locus* Ml en realidad son genes de superantígenos retrovíricos distintos que se han incorporado de manera estable al genoma de determinadas cepas endogámicas, en las que se transmiten de forma hereditaria.

la virulencia de la bacteria. En otros casos, como el de *Haemophilus influenzae*, los cambios en la formación de glucosidasas causan alteraciones químicas del LPS de superficie y de otros polisacáridos que les permiten evitar las respuestas inmunitarias del huésped frente a estos antígenos.

INMUNIDAD FRENTE A LAS BACTERIAS INTRACELULARES

Una característica de las bacterias intracelulares es su capacidad para sobrevivir e incluso replicarse en el interior de los fagocitos. Dado que estos microorganismos pueden encontrar un nicho donde son inaccesibles a los anticuerpos circulantes, su erradicación requiere la participación de la inmunidad celular (figura 15-2). Como se verá más adelante en esta sección, las consecuencias patológicas de las infecciones producidas por muchas bacterias intracelulares se deben a la respuesta del huésped frente a ellas.

Tabla 15-2. Mecanismos de evasión inmunitaria de las bacterias

Mecanismo de la evasión inmunitaria	Ejemplos
Bacterias extracelulares	
Variación antigénica	*Neisseria gonorrhoeae,* *Escherichia coli,* *Salmonella thyphimurium*
Inhibición de la activación del complemento	Muchas bacterias
Resistencia a la fagocitosis	Neumococo
Eliminación de los intermediarios reactivos del oxígeno	Estafilococos positivos para catalasa
Bacterias intracelulares	
Inhibición de la formación de fagolisosomas	*Mycobacterium tuberculosis,* *Legionella pneumophila*
Inhibición de los intermediarios reactivos del oxígeno y del nitrógeno	*Mycobacterium leprae* (glucolípido fenólico)
Alteración de la membrana de los fagosomas, escape hacia el citoplasma	*Listeria monocytogenes* (proteína hemolisina)

Inmunidad innata frente a las bacterias intracelulares

La respuesta inmunitaria innata frente a las bacterias intracelulares corre a cargo, principalmente, de los fagocitos y los linfocitos NK (citolíticos naturales). Los fagocitos, inicialmente los neutrófilos y más tarde los macrófagos, ingieren e intentan destruir estos microorganismos, pero las bacterias intracelulares patógenas resisten la degradación dentro de los fagocitos. Por otra parte, las bacterias intracelulares activan a los linfocitos NK bien de manera directa, bien estimulando la síntesis por los macrófagos de *IL-12*, una potente citocina inductora de los linfocitos NK. Estas células sintetizan IFN-γ que, a su vez, activa a los macrófagos y favorece la eliminación de las bacterias fagocitadas. Por tanto, los linfocitos NK proporcionan una defensa inicial frente a estos microorganismos, antes de que se desarrolle la inmunidad adaptativa. De hecho, los ratones con inmunodeficiencia combinada grave, que carecen de linfocitos T y B, pueden controlar las infecciones producidas por la bacteria intracelular *Listeria monocytogenes* mediante la síntesis de IFN-γ derivada de los linfocitos NK. Sin embargo, la inmunidad innata es, en general, incapaz de erradicar estas infecciones, para lo que se necesita la contribución de la inmunidad celular adaptativa.

Respuestas inmunitarias adaptativas frente a las bacterias intracelulares

La respuesta inmunitaria protectora principal frente a las bacterias intracelulares es la inmunidad mediada por los linfocitos T. Las personas con deficiencia de la inmunidad celular, como los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), son extraordinariamente susceptibles a las infecciones por bacterias intracelulares (y por virus). George Mackaness fue el primero que identificó la inmunidad

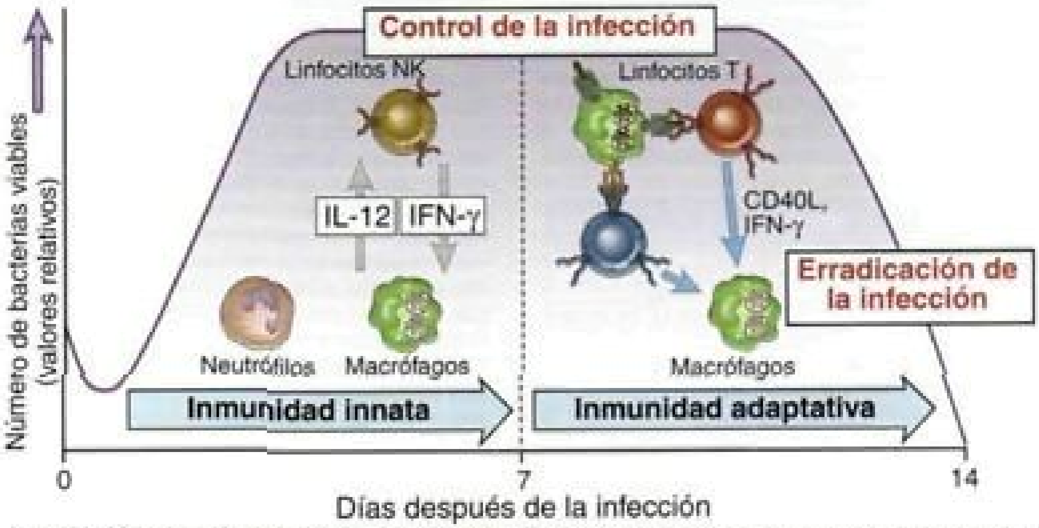


FIGURA 15-2 Inmunidad innata y adaptativa frente a las bacterias intracelulares. La respuesta inmunitaria innata a las bacterias intracelulares consta de fagocitos y linfocitos NK, en cuyas interacciones intervienen citocinas (IL-12 e IFN-γ). La respuesta adaptativa típica frente a estos microorganismos es la inmunidad celular, en la que los linfocitos T activan a los fagocitos para que destruyan los microbios. La inmunidad innata puede controlar el crecimiento bacteriano, pero para eliminar las bacterias se necesita el concurso de la inmunidad adaptativa. Estos principios se confirmaron, en gran medida, gracias al estudio de las infecciones por *Listeria monocytogenes* en ratones; la cifra de bacterias viables mostrada en el eje de ordenadas corresponde a los numeros relativos de colonias bacterianas que pueden crecer a partir de los tejidos de los ratones afectados. (Reproducido de Unanue ER. Studies in listeriosis show the strong symbiosis between the innate cellular system and the T-cell response. Immunological Reviews 158:11-25, 1997.)

celular como un mecanismo de protección contra la bacteria intracelular *Listeria monocytogenes* durante los años cincuenta. Esta forma de inmunidad podía transferirse de manera adoptiva a animales vírgenes mediante la inyección de linfocitos, pero no con suero procedente de animales infectados o inmunizados (véase capítulo 13, figura 13-2).

Como se expuso en el capítulo 13, la inmunidad celular consta de dos tipos de reacciones, la activación de los macrófagos por las señales del ligando de CD40 y el IFN-γ derivado de los linfocitos T, lo que se traduce en la eliminación de los microbios fagocitados, y la lisis de las células infectadas por los linfocitos T citotóxicos (LTC). Los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ responden a los antígenos proteínicos de los microorganismos fagocitados presentados en forma de péptidos asociados a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase II y I, respectivamente. Los linfocitos T CD4$^+$ se diferencian en efectores T$_H$1 bajo la influencia de la IL-12 elaborada por los macrófagos y las células dendríticas. Los linfocitos T expresan ligando de CD40 y secretan IFN-γ, dos moléculas que estimulan a los macrófagos activados para que produzcan varias sustancias microbicidas, tales como intermediarios reactivos del oxígeno, óxido nítrico y enzimas lisosómicas. Además, el IFN-γ estimula la producción de isotipos de anticuerpos (p. ej., IgG2a en el ratón) que activan el complemento y opsonizan a las bacterias para la fagocitosis, colaborando así a las funciones efectoras de los macrófagos.

- La importancia de IL-12 e IFN-γ en la inmunidad frente a las bacterias intracelulares se ha demostrado en varios modelos experimentales. Por ejemplo, los ratones carentes de estas citocinas son extraordinariamente propensos a las infecciones por bacterias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis* y *L. monocytogenes* (figura 15-3).

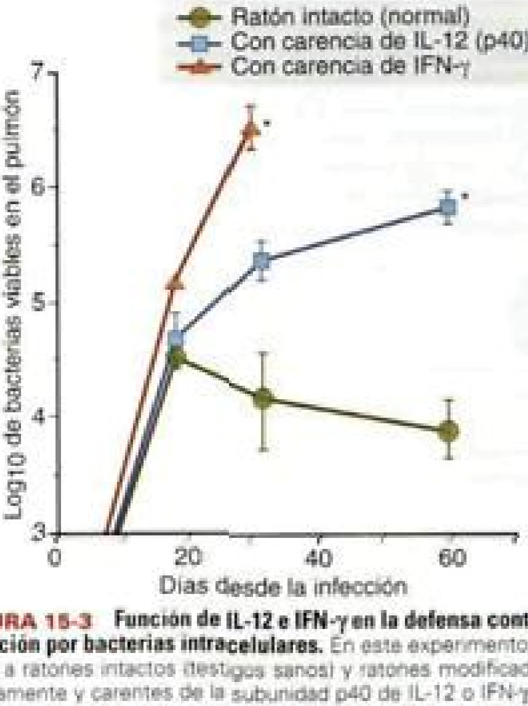


FIGURA 15-3 Función de IL-12 e IFN-γ en la defensa contra una infección por bacterias intracelulares. En este experimento, se infectó a ratones intactos (testigos sanos) y ratones modificados genéticamente y carentes de la subunidad p40 de IL-12 o IFN-γ con la bacteria intracelular *Mycobacterium tuberculosis*, administrada en aerosol. Se estudiaron los pulmones en intervalos distintos después de la infección para determinar el número de bacterias capaces de formar colonias en cultivo. Los ratones normales controlan el crecimiento de las bacterias, los que carecen de IL-12 tienen menos capacidad para controlar la infección (y mueren hacia el día 60) y los deficientes en IFN-γ no pueden limitar el crecimiento bacteriano y mueren a los 30 a 35 días. Los asteriscos indican el momento de la muerte. (Datos por cortesía del Dr. Andrea Cooper, Department of Microbiology, Colorado State University, Fort Collins.)

Si los antígenos bacterianos se transportan desde los fagosomas hacia el citosol o si los microorganismos escapan de los fagosomas y penetran en el citoplasma de las células infectadas, las bacterias así fagocitadas estimularán las respuestas de linfocitos T CD8$^+$. Cuando el microorganismo se encuentra en el interior de la célula, deja de ser susceptible a los mecanismos microbicidas de la fagocitosis y la infección debe erradicarse a través de la eliminación por los LTC de las células infectadas. Por tanto, los efectores de la inmunidad celular, en concreto los linfocitos T CD4$^+$ que activan a los macrófagos y los LTC CD8$^+$, actúan de forma conjunta en la defensa contra las bacterias intracelulares (figura 15-4).

- La función de las distintas poblaciones de linfocitos T en la defensa contra las bacterias intracelulares se estudió mediante la transferencia adoptiva de linfocitos T desde ratones infectados por *Listeria monocytogenes* a ratones normales y su exposición a la bacteria. Mediante la eliminación selectiva de determinados tipos celulares es posible determinar

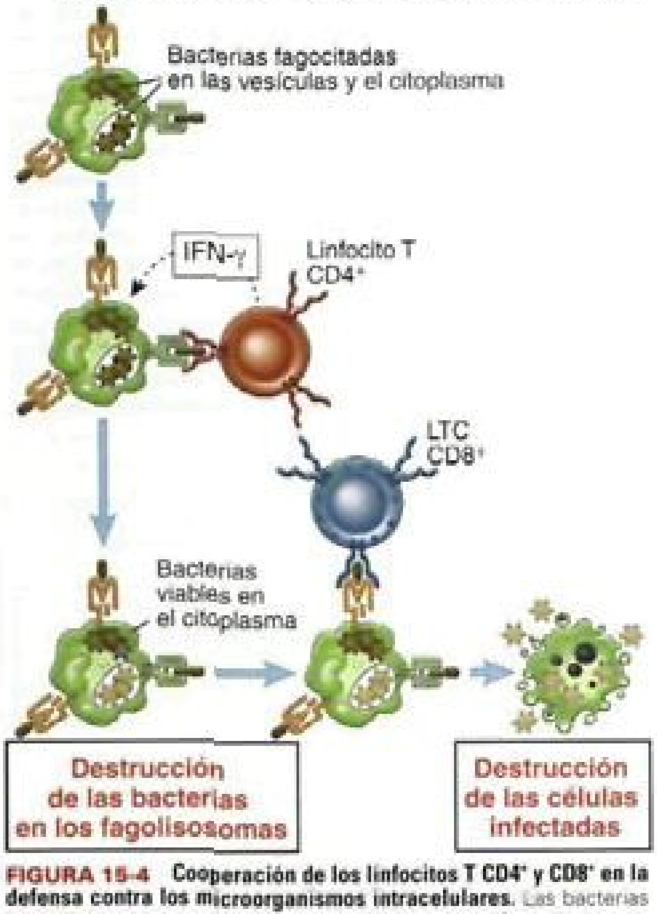
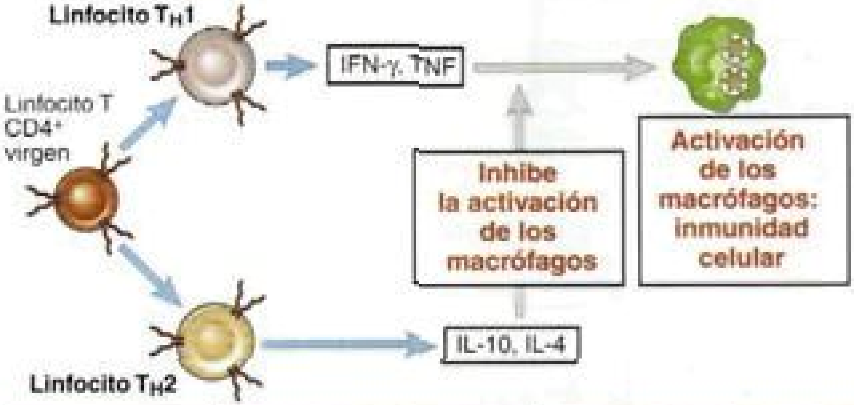

Bacterias fagocitadas en las vesículas y el citoplasma
IFN-γ
Linfocito T CD4+
LTC CD8+
Bacterias viables en el citoplasma
Destrucción de las bacterias en los fagolisosomas
Destrucción de las células infectadas

FIGURA 15-4 Cooperación de los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ en la defensa contra los microorganismos intracelulares. Las bacterias intracelulares, como *Listeria monocytogenes*, son fagocitadas por los macrófagos y pueden sobrevivir en los fagosomas y escapar hacia el citoplasma. Los linfocitos T CD4$^+$ responden a los antígenos peptídicos derivados de las bacterias intravesiculares y asociados al CPH de la clase II. Estos linfocitos T sintetizan IFN-γ, que activa a los macrófagos para que destruyan los microbios presentes en los fagosomas. Los linfocitos T CD8$^+$ responden a los péptidos derivados de los antígenos citosólicos y unidos a las moléculas de la clase I y eliminan las células infectadas.

cuál es la población efectora responsable de la protección. Estos experimentos demostraron que tanto los linfocitos T CD4⁺ como los LCT CD8⁺ actúan en colaboración para combatir la infección por *L. monocytogenes* de tipo natural. Los linfocitos T CD4⁺ sintetizan cantidades elevadas de IFN-γ, que activa a los macrófagos para que destruyan los microbios fagocitados. Sin embargo, *L. monocytogenes* produce una proteína denominada hemolisina que permite que las bacterias escapen de los fagolisosomas de los macrófagos y pasen al citoplasma. En su «santuario citoplásmico», encuentran protección frente a los mecanismos microbicidas de los macrófagos, como los intermediarios reactivos del oxígeno, que se encuentran principalmente en los fagolisosomas. Después, los linfocitos T CD8⁺ se activan y actúan eli*minando los macrófagos que contienen bacterias en sus ci*toplasmas. Un mutante de *L. monocytogenes* que no posee hemolisina permanece confinado en los fagolisosomas y puede ser erradicado por completo por el IFN-γ secretado por los linfocitos T CD4⁺ y la activación de los macrófagos.

La activación de los macrófagos en respuesta a los microorganismos intracelulares también puede provocar una lesión de los tejidos. Esta lesión puede manifestarse como una reacción de hipersensibilidad retardada (HSR) frente a los antígenos proteínicos de los microorganismos (véase capítulo 13). Dado que las bacterias intracelulares han evolucionado para resistir la eliminación en el interior de los fagocitos, a menudo persisten durante largos períodos y pueden causar una estimulación antigénica crónica con activación de los linfocitos T y los macrófagos, que se traduce en la formación de **granulomas** alrededor de los microorganismos (véase capítulo 13, figura 13-12). El rasgo histológico distintivo de la infección por algunas bacterias intracelulares es la inflamación granulomatosa, un tipo de reacción inflamatoria que puede evitar la propagación de los microorganismos, pero que también se asocia a graves alteraciones funcionales causadas por la necrosis y la fibrosis de los tejidos. Las infecciones micobacterianas demuestran claramente que la inmunidad protectora puede coexistir con una hipersensibilidad patológica, ya que ambas son manifestaciones del mismo tipo de respuesta inmunitaria adaptativa (cuadro 15-3).

Las diferencias en los patrones de respuesta de linfocitos T a los microorganismos intracelulares de las distintas personas son factores importantes en la progresión de la enfermedad y en su resultado clínico final (figura 15-5). Un ejemplo de relación entre el tipo de respuesta de linfocitos T y el resultado final de la enfermedad es la lepra, causada por *Mycobacterium leprae*. Existen dos formas polares de lepra, lepromatosa y tuberculoide, aunque muchos pacientes se sitúan en grupos intermedios menos claros. En la lepra lepromatosa, los pacientes tienen títulos elevados de anticuerpos específicos contra los antígenos de *M. leprae*, pero sus respuestas celulares son débiles. Las micobacterias pro*liferan en el interior de los macrófagos, donde se identifican* en grandes cantidades. El crecimiento y la persistencia de las bacterias, junto con una activación insuficiente de los macrófagos, dan lugar a lesiones destructivas de la piel y los tejidos subyacentes. Por otro lado, los pacientes con lepra tuberculoide presentan una inmunidad celular potente, pero sus títulos de anticuerpos son bajos. Este patrón inmunitario se refleja en el desarrollo de granulomas tuberculoides que se forman alrededor de los fascículos nerviosos y que producen alteraciones de los nervios sensitivos, con lesiones traumáticas secundarias de la piel, pero con menos destrucción hística y con escasas bacterias en los granulomas. Una posible explicación de las diferencias entre ambas formas de una enfermedad producida por el mismo microorganismo podría ser la existencia de distintos patrones de diferenciación de los linfocitos T y de síntesis de citocinas entre unas personas y otras. Algunos estudios indican que los pacientes con la forma tuberculoide de la enfermedad producen IFN-γ e IL-2 en las lesiones (señal de activación de los linfocitos T_H1), mientras que los que presentan lepra lepromatosa sintetizan más IL-4 e IL-10 (típicas de los linfocitos T_H2). En la lepra lepromatosa, tanto la deficiencia de IFN-γ como los efectos supresores de los macrófagos de IL-10 e IL-4 pueden hacer que la inmunidad celular sea débil, con el consiguiente fracaso del control de la propagación bacte-


Linfocito T_H1
IFN-γ, TNF
Linfocito T CD4⁺ virgen
Inhibe la activación de los macrófagos
Activación de los macrófagos: inmunidad celular
IL-10, IL-4
Linfocito T_H2

Infección	Respuesta	Resultado final
Leishmania major	Casi todas las cepas de ratones: T_H1	⇒ Recuperación
	Ratón BALB/c: T_H2	⇒ Infección diseminada
Mycobacterium leprae	Algunos pacientes: T_H1	⇒ Lepra tuberculoide
	Algunos pacientes: T_H1 defectuosos o T_H2 dominantes	⇒ Lepra lepromatosa (elevado recuento bacteriano)

FIGURA 15-5 Influencia de los linfocitos T y de las citocinas en el resultado final de las infecciones. Los linfocitos T CD4⁺ vírgenes pueden diferenciarse en linfocitos T_H1, que activan los fagocitos para que eliminen los microorganismos ingeridos y en linfocitos T_H2, que inhiben la activación de los macrófagos. El equilibrio entre estas dos subpoblaciones puede influir en el resultado final de las infecciones, como demuestran la infección por *Leishmania* en el ratón y la lepra humana.

Cuadro 15-3 ▪ EN PROFUNDIDAD: INMUNIDAD FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Las micobacterias son bacilos intracelulares facultativos, aerobios y de crecimiento lento cuyas paredes celulares contienen concentraciones elevadas de lípidos. Estos lípidos son los responsables de la tinción resistente al ácido que toman las bacterias *con el colorante rojo carbol fusoína, razón por la que a estos* microorganismos se les llama también acidorresistentes. Los dos patógenos humanos frecuentes de esta clase de bacterias son *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*, además de ciertas micobacterias atípicas, como *Mycobacterium avium-intracellulare*, que produce infecciones oportunistas en huéspedes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con sida). *Mycobacterium bovis* infecta al ganado bovino y puede infectar al ser humano, mientras que el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una cepa atenuada, no virulenta, de *M. bovis* que se utiliza como vacuna contra la tuberculosis.

La tuberculosis es un ejemplo de infección por una bacteria intracelular en la que coexisten inmunidad protectora e hipersensibilidad patológica y en la que las lesiones se deben fundamentalmente a la respuesta del huésped. *M. tuberculosis* no sintetiza ninguna exotoxina ni endotoxina conocidas. El contagio suele ocurrir por vía respiratoria y se transmite de persona a persona. Se estima que casi 2000 millones de personas en todo el mundo están infectadas por *M. tuberculosis*. En la primoinfección, los bacilos se multiplican lentamente en los pulmones, donde sólo producen una inflamación leve. Los macrófagos alveolares contienen la infección. Más del 90% de los pacientes infectados permanecen asintomáticos, pero las bacterias que sobreviven en los pulmones pueden reactivarse. Unas 6 a 8 semanas después de la infección, esta alcanza los ganglios linfáticos regionales, con la consiguiente activación de los linfocitos T $CD4^+$. Los linfocitos T $CD8^+$ también se pueden activar posteriormente. Estos linfocitos T sintetizan TNF-γ, que activa a los macrófagos y potencia *su capacidad para destruir los bacilos fagocitados*. El TNF producido por los linfocitos T y los macrófagos también participa en la inflamación local y la activación de los macrófagos, de forma que los ratones que carecen del receptor de TNF son muy susceptibles a las infecciones micobacterianas. La reacción de los linfocitos T es adecuada para controlar la propagación del microorganismo. Sin embargo, *M. tuberculosis* es capaz de sobrevivir en el interior de los macrófagos, porque sus componentes celulares inhiben la fusión de los lisosomas con las vacuolas fagocíticas.

La activación continua de los linfocitos T conduce a la formación de granulomas, con necrosis central (necrosis caseosa), debido a productos de los macrófagos tales como enzimas lisosómicas e intermediarios reactivos del oxígeno. Se trata de una forma de reacción de HSR a los bacilos. Se cree que la necrosis sirve para eliminar los macrófagos infectados y proporcionar un ambiente anóxico en el que los bacilos no puedan multiplicarse. Así pues, incluso la lesión hística puede tener una función protectora. Los granulomas caseosos y la fibrosis (cicatrización) que acompañan a la inflamación granulomatosa son las causas principales de lesión hística y de enfermedad clínica en la tuberculosis. Las personas que han tenido una infección previa muestran reacciones de HSR cutánea cuando se realiza una provocación con un preparado antigénico bacteriano (PPD o tuberculina). Los bacilos pueden sobrevivir durante muchos años incluso sin manifestaciones *clínicas evidentes y pueden reactivarse en cualquier momento*, especialmente si la respuesta inmunitaria se hace incapaz de controlar la infección. Aunque la prevalencia de la tuberculosis se ha reducido mucho con la utilización de antibióticos, la incidencia de la enfermedad ha aumentado recientemente. Esto se debe principalmente a la aparición de cepas resistentes a antibióticos y al aumento de la incidencia de inmunodeficiencia producida por la infección por el VIH y por tratamientos inmunodepresores. En pacientes inmunodeprimidos, las lesiones se pueden deber a una activación continuada e inadecuada de los macrófagos y típicamente no se asocian a granulomas bien formados. La eficacia de la BCG como vacuna profiláctica sigue siendo motivo de polémica. En algunos casos raros, *M. tuberculosis* puede producir lesiones en localizaciones extrapulmonares. En la tuberculosis crónica, la síntesis mantenida de TNF origina caquexia.

Las distintas cepas de ratones endogámicos varían en cuanto a su sensibilidad a la infección por *M. tuberculosis* (y por otros microbios intracelulares como el protozoo *Leishmania major*). La susceptibilidad o la resistencia a *M. tuberculosis* depende de un solo gen, que al principio se llamó *bcg* o lsh antes de que se describiera su estructura molecular y que en la actualidad se ha identificado como el gen polimorfo *NRAMP1* (NRAMP, *natural resistance-associated macrophage protein*, proteína macrofágica asociada a la resistencia natural). Este gen se expresa en las membranas de los fagolisosomas de los macrófagos e interviene en el transporte de cationes divalentes. Se ha propuesto que *NRAMP1* contribuiría a la eliminación de los macrófagos privando a los fagosomas de cationes divalentes, y que las variantes alélicas de *NRAMP1* no ejercerían bien esta función. Los estudios realizados en seres humanos indican que algunas variantes alélicas de *NRAMP1* también se asocian a la predisposición a la infección micobacteriana.

M. tuberculosis también estimula poblaciones poco habituales de linfocitos T, incluyendo los linfocitos γδ y los linfocitos T NK. Los linfocitos T γδ pueden reaccionar frente a antígenos micobacterianos homólogos a las proteínas del *shock* térmico. Los linfocitos T NK responden a los antígenos lipídicos bacterianos presentados por la molécula CD1 similar al CPH de la clase I. Se ha propuesto que la respuesta de los linfocitos T no convencionales es un mecanismo de defensa primitivo frente a las micobacterias y a otros microorganismos. Sin embargo, no se han establecido claramente las funciones efectoras de estos linfocitos ni sus funciones en la inmunidad protectora frente a las microbacterias.

M. leprae es la causa de la lepra. La naturaleza de la respuesta de linfocitos T y, específicamente, los tipos de citocinas sintetizadas por los linfocitos T activados son factores importantes en la producción de las lesiones y en la evolución clínica de la infección por *M. leprae* (véase el texto).

---

riana. La función de las citocinas derivadas de los linfocitos T_H1 y T_H2 en la determinación del resultado final de la infección se ha comprobado claramente con el parásito *Leishmania major* en distintas cepas de ratones endogámicos (véase más adelante).

Evasión de los mecanismos inmunitarios por parte de las bacterias intracelulares

Distintas bacterias intracelulares han desarrollado varias estrategias para resistir la eliminación por fagocitosis (véase tabla 15-2). Entre ellas están la inhibición de la fusión de los fagolisosomas o su escape hacia el citosol, ocultándose de esta manera de los mecanismos microbicidas de los lisosomas y destoxificando directamente o inactivando sustancias microbicidas como los intermediarios reactivos del oxígeno. El resultado final de la infección por estos microorganismos depende, a menudo, de quién gane la primera mano del juego, los mecanismos microbicidas de los macrófagos estimulados por los linfocitos T o la resistencia de los microorganismos. La resistencia a la fagocitosis también es la razón por la que estas bacterias tienden a provocar infecciones crónicas que pueden durar años, con recidivas o reactivaciones frecuentes tras una curación aparente, y que son difíciles de erradicar.

INMUNIDAD FRENTE A LOS HONGOS

Las infecciones por hongos, también denominadas micosis, son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el ser humano. Algunas infecciones micóticas son endémicas y se deben a hongos presentes en el medio ambiente y cuyas esporas son inhaladas por los seres humanos. Otras reciben el nombre de oportunistas, ya que los agentes causales producen, en todo caso, una enfermedad leve en las personas sanas, pero pueden infectar y provocar enfermedades graves en las inmunodeprimidas. El deterioro de la inmunidad es el factor predisponente más importante para las micosis clínicamente importantes. La deficiencia de neutrófilos como consecuencia de la supresión o de la lesión de la médula ósea se asocia con frecuencia a estas infecciones. Recientemente se ha observado un aumento de las infecciones micóticas oportunistas asociado al incremento del número de inmunodeficiencias causado principalmente por el sida y por el tratamiento del cáncer diseminado y el rechazo de trasplantes, que inhibe la función de la médula ósea y anula las respuestas inmunitarias. Una temida micosis oportunista asociada al sida es la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, aunque otras muchas contribuyen a la morbilidad y la mortalidad producidas por las inmunodeficiencias.

Los diferentes hongos que infectan al ser humano pueden vivir en los tejidos extracelulares o el interior de los fagocitos. Por tanto, las respuestas inmunitarias frente a ellos suelen ser combinaciones de las inducidas por las bacterias intracelulares y extracelulares. Sin embargo, la inmunidad antimicótica se conoce mucho peor que la dirigida contra las bacterias y los virus. Esta falta de conocimientos se debe en parte a la escasez de modelos animales de micosis y en parte al hecho de que estas infecciones afectan a menudo a pacientes incapaces de desencadenar respuestas inmunitarias eficaces.

Inmunidad innata y adaptativa frente a los hongos

Los principales mediadores de la inmunidad innata frente a los hongos son los neutrófilos y los macrófagos. Los pacientes con neutropenia son muy susceptibles a las infecciones micóticas oportunistas. Es probable que los neutrófilos liberen sustancias fungicidas, tales como intermediarios reactivos del oxígeno y enzimas lisosómicas, así como que fagociten a los hongos para su eliminación intracelular. Las cepas virulentas de *Cryptococcus neoformans* inhiben la síntesis de ciertas citocinas, como TNF e IL-12, por los macrófagos y estimulan la producción de IL-10, que contrarresta la activación macrofágica.

La inmunidad celular es el mecanismo más importante de la inmunidad adaptativa frente a las infecciones por hongos. *Histoplasma capsulatum*, un parásito intracelular facultativo que reside en los macrófagos, se elimina gracias a los mismos mecanismos celulares que son eficaces contra las bacterias intracelulares. Los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ colaboran para eliminar las levaduras de *C. neoformans* que tienden a colonizar los pulmones y el encéfalo de los huéspedes inmunodeprimidos. Las infecciones por *Candida* suelen comenzar en las superficies mucosas y parece que la inmunidad celular evita la propagación de los hongos a los tejidos. En muchos de estos casos, las respuestas T$_H$1 protegen al huésped, mientras que las T$_H$2 son lesivas. No resulta sorprendente que la inflamación granulomatosa sea una causa importante de lesión de los tejidos del huésped en algunas infecciones por hongos intracelulares, como sucede en la histoplasmosis. A menudo, los hongos provocan respuestas de anticuerpos específicos que son protectoras. La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, mediada por los receptores de Fc, tiene una función importante en la eliminación de algunos hongos, como *C. neoformans*.

INMUNIDAD FRENTE A LOS VIRUS

Los virus son microorganismos intracelulares obligados que se replican en el interior de las células, usando a menudo los ácidos nucleicos y la maquinaria de síntesis proteínica del huésped. Los virus infectan característicamente a una amplia variedad de poblaciones celulares mediante la utilización de moléculas de superficie normales de las células como receptores para penetrar en ellas. Tras su entrada, pueden provocar lesión hística y enfermedad mediante varios mecanismos. La replicación vírica interfiere en la síntesis y la función proteínica celular normal, lo que origina una lesión y, en último término, la muerte de la célula infectada. Este resultado es un tipo de efecto citopático de los virus y se dice que la infección es «lítica» porque se lisa la célula infectada. Los virus también pueden causar infecciones latentes, en las que el ADN vírico persiste en las células del huésped y produce proteínas que pueden alterar las funciones celulares. La latencia es con frecuencia un estado de equilibrio entre la infección persistente y una respuesta inmunitaria que puede controlar la infección pero no erradicarla. Como era previsible, algunas de estas infecciones latentes se generalizan e incluso se hacen líticas si hay un deterioro de la respuesta inmunitaria. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas frente a los virus tienen como objetivo bloquear la infección y eliminar las células infectadas (figura 15-6).

Inmunidad innata frente a los virus

Los mecanismos principales de la inmunidad innata frente a los virus son la inhibición de la infección por los IFN de tipo I y la eliminación de las células infectadas por los linfocitos NK. Muchas de las infecciones causadas por virus se asocian a la producción de IFN de tipo I por las células infectadas, especialmente las células dendríticas de tipo plasmocitoide (véase cuadro 6-1, capítulo 6). Varias vías bioquímicas activan la síntesis de IFN (véanse capítulos 2 y 12). Estas vías incluyen el reconocimiento del ARN y el ADN víri-

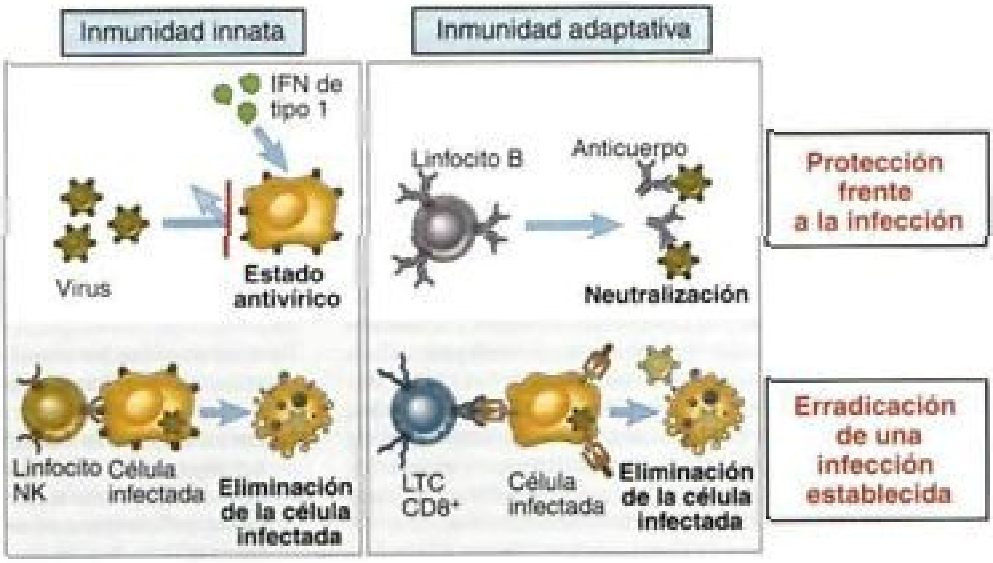


FIGURA 15-6 ***Respuestas inmunitarias innatas y adaptativas frente a los virus.*** La inmunidad frente a los virus evita las infecciones y erradica las ya establecidas. La inmunidad innata está mediada por los IFN de tipo 1, que evitan la infección, y los linfocitos NK, que destruyen las células infectadas. La respuesta adaptativa depende de los anticuerpos, que también bloquean la infección, y los LTC, que eliminan las células infectadas.

cos por receptores de tipo *toll* (RTT) endosómicos, y la activación de cinasas citoplásmicas por el ARN vírico. Los sensores citoplásmicos del virus proporcionan vías de síntesis de IFN independientes de los RTT. Estos sensores incluyen ARN helicasas, como RIG-I (gen inducible por retinoides-I) y MDA-5, que reconocen ARN sintetizados en células infectadas por virus. Las vías iniciadas por RTT y por sensores citoplásmicos convergen en la activación de proteína cinasas, que a su vez activan factores de transcripción que estimulan la transcripción del gen del IFN. Los IFN de tipo I actúan inhibiendo la replicación vírica en células infectadas y no infectadas induciendo un «estado antivírico» (véase capítulo 12). Una de las principales moléculas inducidas por los IFN es la PKR, una proteína cinasa que se debe unir al ARNbc para ser activada y, por tanto, sólo es funcional en las células infectadas por virus. La PKR inactiva la síntesis proteínica, haciendo que las células infectadas mueran. Los linfocitos NK destruyen las células infectadas por distintos virus y constituyen un mecanismo importante de inmunidad frente a estos microorganismos en las primeras etapas de la infección, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas. Los linfocitos NK también reconocen a las células infectadas en las que el virus anula la expresión del CPH de la clase I (véase más adelante), porque la ausencia de estas moléculas de la clase I libera a los linfocitos NK de su estado normal de inhibición (véase capítulo 12, figura 2-10).

Respuestas inmunitarias adaptativas frente a los virus

La inmunidad adaptativa frente a las infecciones víricas depende de los anticuerpos, que bloquean la unión del virus a la célula huésped y su entrada en ella, y de los LTC, que combaten la infección mediante la destrucción de las células infectadas (véase figura 15-6). Se producen anticuerpos que sólo son eficaces frente a los virus durante la fase extracelular de su ciclo vital. Los virus pueden ser extracelulares al principio de la infección, antes de que penetren en las células huésped o, en el caso de los virus citopáticos, cuando son liberados por lisis de las células infectadas. Los anticuerpos antivíricos actúan fundamentalmente como neutralizantes para evitar la fijación del virus y su penetración en las células huésped. Estos anticuerpos neutralizantes se unen a los antígenos de la envoltura o cápside del virus. Los anticuerpos secretados de isotipo IgA son importantes para la neutralización de los virus que penetran a través de las mucosas respiratoria y digestiva. El mecanismo de la vacunación oral frente a la poliomielitis se basa en el desarrollo de una inmunidad mucosa. Además de la neutralización, los anticuerpos pueden opsonizar las partículas víricas y favorecer su eliminación por los fagocitos. La activación del complemento participa asimismo en la inmunidad antivírica mediada por anticuerpos, sobre todo a través de la estimulación de la fagocitosis y, posiblemente, de la lisis directa de los virus que poseen envolturas lipídicas.

La observación de que la resistencia a las partículas víricas inducida por la infección o la vacunación suele ser específica del tipo serológico (definido por los anticuerpos) del virus resalta la importancia de la inmunidad humoral en la defensa contra las infecciones víricas. Un ejemplo es el virus de la gripe, en el que la exposición a un tipo serológico no confiere resistencia frente a los demás serotipos. Los anticuerpos neutralizantes bloquean la infección de las células por el virus y su propagación de una célula a otra, pero si el virus logra penetrar en las células y comienza a replicarse en su interior, se hará inaccesible a los anticuerpos. Por tanto, la inmunidad humoral inducida por la infección previa o por la vacunación puede proteger a las personas frente a una infección vírica, pero no puede, por sí sola, erradicar una infección ya establecida.

La eliminación de los virus que residen en el interior de las células está mediada por los LTC, que destruyen las células infectadas. Como se ha expuesto en capítulos anteriores, la función fisiológica más importante de los LTC es la vigilancia contra las infecciones víricas. La mayoría de los LTC específicos para virus son linfocitos T CD8$^+$ que reconocen antígenos víricos citosólicos, en general de síntesis endógena, asociados a moléculas del CPH de la clase I en cualquier célula nucleada. Si la célula infectada es una célula hística y no una célula presentadora de antígenos (CPA) profesional, puede ser fagocitada por una CPA profesional, como una célula dendrítica, que procesará los antígenos víricos y los presentará a los linfocitos T CD8$^+$. Este mecanismo de presentación cruzada se describió en el capítulo 9 (véase figura 9-3). La diferenciación completa de los LTC CD8$^+$ precisa la inmunidad innata o las citocinas sintetizadas por los linfocitos cooperadores $CD4^+$ o los coestimuladores expresados por las células infectadas (véase capítulo 9). Los virus citopáticos, especialmente los virus de ARN, tienden a estimular respuestas inmunitarias innatas intensas y pueden inducir a los LTC sin cooperación de los linfocitos T, mientras que las infecciones latentes no citopáticas, con frecuencia por virus de ADN, habitualmente desencadenan respuestas de LTC sólo en presencia de linfocitos T cooperadores $CD4^+$. Como se dijo en los capítulos 9 y 13, durante la infección vírica, los linfocitos T $CD8^+$ experimentan una proliferación masiva y la mayoría de las células proliferantes son específicas de unas pocas partículas víricas. Algunos de los linfocitos T activados se diferencian en LTC, que pueden destruir cualquier célula nucleada infectada. Los efectos antivíricos de los LTC se deben, sobre todo, a la eliminación de las células infectadas, aunque existen otros mecanismos, como la activación de nucleasas que degradan los genomas víricos en el interior de las células infectadas y la secreción de citocinas que, como IFN-γ, poseen una cierta actividad antivírica.

La importancia de los LTC en la defensa frente a la infección vírica queda demostrada por el aumento de la susceptibilidad a estas infecciones que se ve en los pacientes y los animales deficitarios en linfocitos T, y por la observación experimental de que se puede proteger a ratones frente a algunas infecciones víricas por la transferencia adoptiva de LTC específicos del virus y restringidos por la clase I. Además, muchos virus son capaces de alterar sus antígenos de superficie, como las glucoproteínas de la cubierta, y de esta forma escapar al ataque de los anticuerpos. Sin embargo, las células infectadas sintetizan proteínas víricas que con frecuencia son invariantes, de modo que la respuesta mediada por LTC sigue siendo eficaz frente a esos virus.

En algunas infecciones víricas, en especial por virus no citopáticos, los LTC pueden producir lesiones hísticas. Un modelo experimental de una enfermedad causada por la respuesta inmunitaria del huésped es la infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) del ratón, que provoca una inflamación de las meninges de la médula espinal. El VCML infecta a las células meníngeas, pero no es citopático y no lesiona de forma directa a las células infectadas. El virus estimula el desarrollo de LTC específicos del virus que destruyen las células meníngeas infectadas como parte del intento fisiológico de erradicar la infección. Por tanto, un ratón con una deficiencia de linfocitos T y VCML se convierte en un portador crónico del virus, pero no presenta lesiones patológicas, mientras que un ratón normal sufre una meningitis. Parece que esta observación es contraria a la situación habitual, en la que los individuos inmunodeprimidos son más susceptibles a las enfermedades infecciosas que los sanos. La infección humana por el virus de la hepatitis B tiene características similares a las de la VCML del ratón, ya que los pacientes inmunodeprimidos que se infectan no manifiestan la enfermedad, sino que se convierten en portadores capaces de transmitir la infección a personas por lo demás sanas. Los hígados de los pacientes con hepatitis activa aguda y crónica contienen grandes cantidades de linfocitos T $CD8^+$ y en las muestras de biopsias hepáticas es posible aislar LTC restringidos por el CPH de la clase I específicos para el virus de la hepatitis y que pueden cultivarse *in vitro*.

Las respuestas inmunitarias a las infecciones víricas pueden originar alteraciones patológicas por otras vías. Una consecuencia de la infección persistente por algunos virus, como el de la hepatitis B, es la formación de inmunocomplejos circulantes compuestos por antígenos víricos y anticuerpos específicos. Estos complejos se depositan en los vasos sanguíneos y causan una vasculitis sistémica. Algunas proteínas víricas contienen secuencias de aminoácidos que también se encuentran en algunos autoantígenos. Se ha afirmado que, como consecuencia de este «mimetismo molecular», la inmunidad antivírica puede desencadenar respuestas inmunitarias contra antígenos propios.

Evasión de los mecanismos inmunitarios por parte de los virus

En su evolución, los virus han desarrollado numerosos mecanismos para evitar la inmunidad del huésped (tabla 15-3).

- ***Los virus pueden modificar sus antígenos y dejan de ser así objetivo de las respuestas inmunitarias.*** Los antígenos afectados son la mayoría de las veces glucoproteínas de superficie que son reconocidas por anticuerpos, aunque los epítopos de los linfocitos T también pueden experimentar variación. Los principales mecanismos de variación antigénica son mutaciones puntuales y reorganización del genoma del ARN (en los virus de ARN). Debido a la variación antigénica, un virus puede hacerse resistente a la inmunidad generada en la población por infecciones previas. Las pandemias de gripe que tuvieron lugar en 1918, 1957 y 1968 se debieron a cepas diferentes del virus y con mayor frecuencia surgen variaciones más sutiles. Existen tantos serotipos de rinovirus que la vacunación específica contra el resfriado común no parece

Tabla 15-3. Mecanismos de evasión inmunitaria por los virus

Mecanismo de la evasión inmunitaria	Ejemplos
Variación antigénica	Virus gripal, rinovirus, VIH
Inhibición del procesamiento antigénico	
Bloqueo del transportador TAP	Herpes simple
Eliminación de las moléculas del CPH de clase I del RE	Citomegalovirus
Síntesis de homólogos a los receptores de citocinas	Vacuna, poxvirus (IL-1, IFN-γ) Citomegalovirus (quimiocina)
Síntesis de citocinas inmunodepresoras	Virus de Epstein-Barr (IL-10)
Infección de las células inmunocompetentes VIH	VIH

Abreviaturas: RE, retículo endoplásmico;
TAP, transportador asociado al procesamiento antigénico;
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Se muestran ejemplos representativos de los diferentes mecanismos que utilizan los virus para resistir la inmunidad del huésped.

una estrategia preventiva factible. El virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), productor del sida, también presenta variaciones antigénicas importantes (véase capítulo 20). En estos casos, la vacunación profiláctica puede ir dirigida contra proteínas víricas invariables.

- ***Algunos virus inhiben la presentación de antígenos proteínicos citosólicos asociados al CPH de la clase I.*** Se han descrito varios mecanismos de inhibición de la presentación de antígenos en distintos virus (cuadro 15-4). La inhibición del procesamiento y la presentación de antígenos bloquea la organización y la expresión de moléculas del CPH de la clase I estables y la presentación de los péptidos víricos. Como consecuencia, los LTC CD8$^+$ no pueden reconocer ni eliminar las células infectadas por estos virus. Los linfocitos NK podrían ser una adaptación del huésped para eliminar estas células infectadas, ya que se activan cuando no existen moléculas del CPH de la clase I.
- ***Algunos virus sintetizan moléculas que inhiben la inmunidad innata y adaptativa.*** Los poxvirus codifican moléculas que se unen a varias citocinas, tales como IFN-γ, TNF, IL-1, IL-18 y quimiocinas, y estas moléculas son secretadas por las células infectadas. Las proteínas unidas a las citocinas secretadas pueden actuar como antagonistas competitivos de estas citocinas. Algunos citomegalovirus producen una molécula homóloga a las proteínas del CPH de la clase I y pueden competir por la unión y la presentación de los antígenos peptídicos. El virus de Epstein-Barr elabora una proteína homóloga a la citocina supresora de los macrófagos IL-10, capaz de inhibir la función de estas células y la inmunidad celular. Es probable que estos ejemplos sean sólo una pequeña fracción de las moléculas víricas inmunosupresoras existentes. La identificación de dichas moléculas plantea la interesante posibilidad de que los virus hayan adquirido genes que codifican inhibidores de las respuestas inmunitarias durante su paso por huéspedes humanos y que hayan evolucionado así para poder infectar y colonizar al hombre.
- ***Algunas infecciones víricas crónicas se asocian al fallo de las respuestas de los LTC,*** lo que permite la persistencia del virus. Estudios de una infección crónica por coriomeningitis linfocítica en ratones han mostrado que este tipo de defecto inmunitario puede deberse a la activación de vías de linfocitos T inhibidores, como la vía de PD-1, que normalmente actúa manteniendo la tolerancia de los linfocitos T a los antígenos propios (véase capítulo 11). La reducción de las respuestas de los linfocitos T que se debe a la infección por el VIH también se puede deber en parte a una falta de reactividad de los linfocitos T mediada por PD-1. Por tanto, los virus pueden haber aprendido a aprovechar los mecanismos normales de regulación inmunitaria y a activar estas vías en los linfocitos T.
- ***Los virus pueden infectar y eliminar o inactivar las células inmunocompetentes.*** El ejemplo más evidente es el VIH, que sobrevive infectando y eliminando los linfocitos T CD4$^+$, los reguladores esenciales de las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteínicos.

INMUNIDAD FRENTE A LOS PARÁSITOS

En la terminología de las enfermedades infecciosas, una infección parasitaria es la producida por parásitos animales, tales como protozoos, helmintos y ectoparásitos (p. ej., garrapatas y ácaros). En la actualidad, estos parásitos son responsables de una morbilidad y una mortalidad superiores a las generadas por cualquier otra clase de microorganismo infeccioso, en especial en los países en vías de desarrollo. Se calcula que alrededor del 30% de la población mundial sufre infestaciones parasitarias. Sólo el paludismo afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo y es el responsable de alrededor de 1 millón de muertes anuales. La magnitud de este problema de salud pública es la razón principal del gran interés existente por la vacunación contra los parásitos y por el desarrollo de la inmunoparasitología como una rama bien definida de la inmunología.

La mayoría de los parásitos tiene ciclos vitales complejos, una parte de los cuales tiene lugar en el ser humano (o en otros vertebrados), mientras que el resto depende de huéspedes intermedios, como moscas, garrapatas o caracoles. El ser humano suele infectarse a través de picaduras de los huéspedes intermedios infectados o al compartir un hábitat determinado con ese huésped intermedio. Por ejemplo, el paludismo y la tripanosomiasis se transmiten mediante picaduras de insectos, mientras que la esquistosomiasis lo hace por la exposición a aguas en las que viven caracoles infectados. La mayoría de las infecciones parasitarias son crónicas, dadas la debilidad de las defensas inmunitarias innatas contra ellas y la capacidad de los parásitos para evitar o resistir la eliminación a través de las respuestas inmunitarias adaptativas. Además, muchos antibióticos antiparasitarios no erradican con eficacia estos microorganismos. Las personas que viven en áreas endémicas necesitan tratamientos quimioterápicos repetidos, debido a su continua exposición, y es frecuente que el coste y los problemas logísticos hagan imposible la administración de tales tratamientos. Por tanto, desde hace mucho tiempo se considera que la obtención de vacunas profilácticas es un objetivo importante para los países en desarrollo.

Inmunidad innata frente a los parásitos

Aunque se ha demostrado que distintos protozoos y helmintos activan diferentes mecanismos de la inmunidad innata, a menudo estos organismos pueden sobrevivir y replicarse en sus huéspedes gracias a su capacidad para superar estas defensas. La respuesta inmunitaria innata más importante frente a los protozoos es la fagocitosis, pero muchos de estos parásitos resisten este tipo de eliminación e incluso pueden replicarse en el interior de los macrófagos. Los fagocitos también atacan a los helmintos parásitos y secretan sustancias microbicidas que matan a los organismos de un tamaño excesivamente grande para poder fagocitarse. Muchos helmintos tienen gruesos tegumentos que les permiten resistir los mecanismos citocidas de los neutrófilos y macrófagos; algunos pueden activar también la vía alternativa del complemento, aunque, como se dirá más adelante, los parásitos recuperados de huéspedes infectados parecen haber desarrollado una resistencia a la lisis mediada por el complemento.

Respuestas inmunitarias adaptativas frente a los parásitos

Los distintos protozoos y helmintos son muy variables en sus propiedades estructurales y bioquímicas, sus ciclos vitales y sus mecanismos patogénicos. Por tanto, no resulta sorprendente que diferentes parásitos desencadenen reaccio-

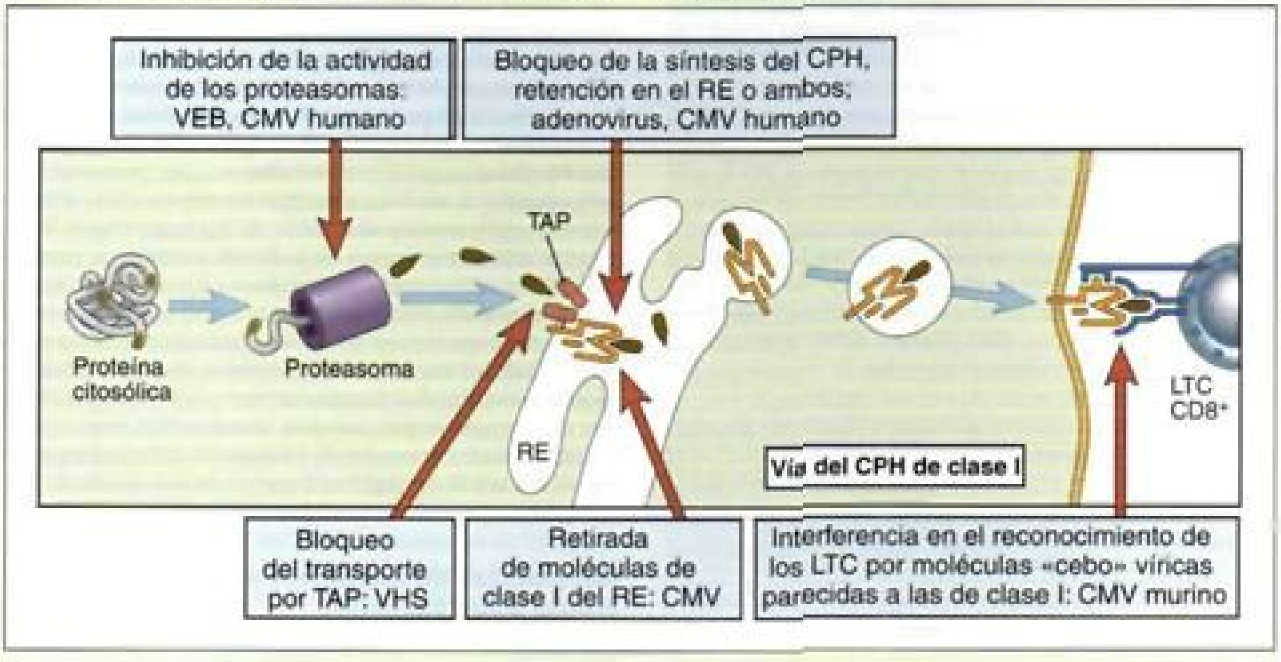
Cuadro 15-4 ■ EN PROFUNDIDAD: INHIBICIÓN DEL PROCESAMIENTO ANTIGÉNICO POR LOS VIRUS

Dado que su evolución ha sido paralela a la de sus huéspedes, los virus han elaborado muchas estrategias para evitar las respuestas inmunitarias. Se ha identificado una gran cantidad de genes que codifican proteínas capaces de modular estas respuestas inmunitarias. Algunas de estas proteínas víricas inhiben la presentación de antígenos víricos a los linfocitos T. Los LTC $CD8^+$ restringidos por el CPH de la clase I son el mecanismo de defensa principal contra las infecciones víricas celulares. Si un virus pudiera inhibir la vía de presentación del antígeno restringida por la clase I, se haría invisible para los LTC y podría replicarse en las células infectadas. En el capítulo 6 se describen los pasos del procesamiento de antígenos citosólicos y de la presentación de antígenos peptídicos unidos a las moléculas de la clase I (véase figura 6-13). Cada uno de estos pasos puede identificarse mediante la inhibición por un producto vírico. Algunos ejemplos se muestran en figura y se comentan a continuación.

- La proteína E1A de las cepas patógenas de adenovirus inhibe la transcripción de los genes del CPH de la clase I.
- Los virus del herpes simple 1 y 2 sintetizan una proteína denominada ICP-47, que se fija al lugar de unión de los péptidos del transportador TAP y evita que el transportador capture los péptidos citosólicos y los transporte hacia el interior del retículo endoplásmico para su asociación a moléculas de la clase I.
- La proteína de 19 kD E3 de los adenovirus se une a las moléculas de la clase I en el retículo endoplásmico y las retiene en este, evitando que salgan con su carga peptídica.
- La proteína US3 del citomegalovirus (CMV) humano secuestra a las moléculas de la clase I en el retículo endoplásmico y la gp40 (glucoproteína de 40 kD) del CMV murino retiene a las moléculas de la clase I en el compartimiento cis-Golgi.
- El CMV humano produce dos proteínas, US2 y US11, que se unen a las moléculas de la clase I en el retículo endoplásmico y las transportan activamente o las «desalojan» hacia el citosol, donde no pueden cargarse con los péptidos antigénicos y son degradadas en los proteasomas.
- Las proteínas K3 y K5 del virus herpes del sarcoma de Kaposi induce una interiorización rápida de las moléculas del CPH de la clase I desde la superficie celular.
- Dos proteínas del VIH, Vpu y Nef, también inhiben la expresión de las moléculas de la clase I en las células infectadas: parece que Nef lo logra forzando la interiorización de estas moléculas desde la superficie de las células colonizadas, mientras que Vpu desestabilizaría las moléculas de la clase I recién sintetizadas.

La consecuencia del bloqueo de la asociación entre los péptidos y las moléculas de la clase I es, en todos los casos, que las células infectadas pierden en parte la expresión de las moléculas de la clase I estables en su superficie y no presentan los péptidos víricos para que puedan ser reconocidos por los linfocitos T. Sin embargo, es difícil demostrar que los genes víricos que codifican las proteínas capaces de inhibir la presentación del antígeno son realmente genes de virulencia necesarios para la infecciosidad o patogenicidad de los virus.

Un ejemplo excelente de la lucha constante entre los microbios y sus huéspedes es la adaptación del sistema inmunitario de los mamíferos al reconocimiento de las células con deficiencias de la clase I. Así, los virus tratan de evitar el reconocimiento por los LTC inhibiendo la expresión del CPH de la clase I, mientras que los linfocitos NK han evolucionado para responder de forma específica a la ausencia de CPH de la clase I en las células infectadas por virus (véase capítulo 2). No resulta sorprendente la acumulación de pruebas que revelan la capacidad de algunos virus para sintetizar proteínas con función de ligando para los receptores inhibidores de los linfocitos NK y que, por tanto, anulan la activación de estas células.


Inhibición de la actividad de los proteasomas: VEB, CMV humano
Bloqueo de la síntesis del CPH, retención en el RE o ambos: adenovirus, CMV humano
TAP
Proteína citosólica
Proteasoma
RE
LTC CD8⁺
Vía del CPH de clase I
Bloqueo del transporte por TAP: VHS
Retirada de moléculas de clase I del RE: CMV
Interferencia en el reconocimiento de los LTC por moléculas «cebo» víricas parecidas a las de clase I: CMV murino

Se muestra la vía de presentación de antígenos asociados al CPH de la clase I, con ejemplos de virus que bloquean distintos pasos de esta vía. CMV, citomegalovirus; LTC, linfocitos T citotóxicos; RE, retículo endoplásmico; TAP, transportador asociado al procesamiento de antígeno; VEB, virus de Epstein-Barr; VHS, virus del herpes simple.

nes inmunitarias adaptativas peculiares (tabla 15-4). En general, los protozoos patógenos han evolucionado para *sobrevivir en el interior de las células huésped, por lo que la* inmunidad que protege frente a estos organismos depende de mecanismos similares a los que intervienen en la eliminación de las bacterias intracelulares y los virus. Por otro lado, los metazoos como los helmintos sobreviven en los tejidos extracelulares, por lo que su eliminación depende a menudo de tipos especiales de respuestas de anticuerpos.

El principal mecanismo de defensa contra los protozoos que sobreviven en el interior de los macrófagos es la inmunidad celular, en especial la activación de los macrófagos por las citocinas sintetizadas por los linfocitos T_H1. La infección de un ratón por *Leishmania major*, un protozoo que sobrevive en el interior de los endosomas de los macrófagos, es el ejemplo mejor conocido de cómo el predominio de las respuestas T_H1 o T_H2 determina la resistencia o la tendencia a la enfermedad (véase figura 15-5). La resistencia a la infección se asocia a la activación de los linfocitos T $CD4^+$ T_H1 específicos de *Leishmania*, que elaboran IFN-γ para activar a los macrófagos, con el fin de que estos destruyan los parásitos intracelulares. Por otro lado, la activación de los linfocitos T_H2 por los protozoos conlleva una prolongación de la supervivencia de los parásitos y la exacerbación de las lesiones, debido a las acciones supresoras de los macrófagos que tienen las citocinas de los linfocitos T_H2, en especial IL-4.

- La mayoría de las cepas de ratones endogámicos resisten a la infección por *L. major*, pero los ratones endogámicos BALB/c son muy sensibles y mueren cuan*do se infectan con un gran inóculo de parásitos. Tras* la infección, las cepas resistentes sintetizan cantidades elevadas de IFN-γ en respuesta a los antígenos de *Leishmania*, mientras que las cepas susceptibles a la leishmaniasis letal elaboran más IL-4 en respuesta al parásito. El IFN-γ activa los macrófagos y potencia la *eliminación intracelular del parásito, mientras que* las concentraciones elevadas de IL-4 contrarrestan la activación de los macrófagos por IFN-γ. El tratamiento de las cepas resistentes con anticuerpos anti-IFN-γ las hace susceptibles y, por otro lado, el tratamiento con anticuerpos anti-IL-4 de los ratones susceptibles induce resistencia en ellos. Los mismos resultados se obtuvieron en ratones carentes de IFN-γ o IL-4. El tratamiento de los ratones susceptibles con IL-12 en el momento de la infección también desencadena resistencia. La IL-12 potencia la síntesis de IFN-γ y el desarrollo de linfocitos T_H1. Estos resultados justifican el uso de IL-12 como un coadyuvante de vacunas, no sólo contra la leishmaniasis, sino también contra otras infecciones cuyo control depende de la inmunidad celular.

Parece que múltiples genes intervienen en el control de las respuestas inmunitarias protectoras o peligrosas frente a los parásitos intracelulares en los ratones endogámicos y, probablemente, también en el ser humano. En muchos laboratorios se está tratado de identificar estos genes.

Los protozoos que se replican en el interior de las células huésped y provocan su lisis estimulan respuestas específicas de anticuerpos y LTC, al igual que los virus citopáticos. Un ejemplo de estos microorganismos es el parásito del paludismo. Durante muchos años se creyó que los anticuerpos eran el principal mecanismo de defensa contra esta enfermedad y los primeros intentos de vacunación contra ella se *centraron en la generación de anticuerpos*. Hoy se sabe que la respuesta de LTC es un mecanismo de defensa importante contra la propagación de estos protozoos intracelulares (cuadro 15-5).

Tabla 15-4. Respuestas inmunitarias frente a los parásitos productores de enfermedades

Parásito	Enfermedades	Principales mecanismos de inmunidad protectora
Protozoos		
Género *Plasmodium*	Paludismo	Anticuerpos y LTC $CD8^+$
Leishmania donovani	Leishmaniosis (mucocutánea, diseminada)	Los linfocitos T_H1 $CD4^+$ activan los macrófagos para que destruyan los parásitos fagocitados
Trypanosoma brucei	Tripanosomiasis africana	Anticuerpos
Entamoeba histolytica	Amebiasis	Anticuerpos, fagocitosis
Metazoos		
Género *Schistosoma*	Esquistosomiasis	CCDA mediada por eosinófilos, macrófagos
Filarias, como *Wuchereria bancrofti*	Filariasis	Inmunidad celular; ¿participación de los anticuerpos?

Abreviaturas: CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; LTC, linfocitos T citotóxicos.

Se muestran ejemplos seleccionados de parásitos y las respuestas inmunitarias frente a ellos.

La defensa contra muchas infecciones por helmintos depende de la activación de los linfocitos T_H2, que favorece la síntesis de anticuerpos IgE y la activación de los eosinófilos. Los anticuerpos IgE que se unen a la superficie de los helmintos pueden activar a los mastocitos, y los anticuerpos IgG e IgA aproximan los eosinófilos a los helmintos y activan los eosinófilos para que liberen el contenido de sus gránulos. Las acciones combinadas de los mastocitos y los eosinófilos dan lugar a la expulsión y la destrucción de los parásitos. En las infecciones por helmintos es frecuente observar una producción de anticuerpos IgE específicos y eosinofilia, respuestas ambas que se atribuyen a la tendencia de los helmintos a estimular al subgrupo T_H2 de linfocitos T cooperadores $CD4^+$, unas células que secretan IL-4 e IL-5. La IL-4 estimula la síntesis de IgE y la IL-5 facilita el desarrollo y la activación de los eosinófilos. Estos últimos resultarían más eficaces en la eliminación de los helmintos que otros tipos de leucocitos, ya que la proteína básica principal de los gránulos eosinófilos puede ser más tóxica para estos organismos que las enzimas proteolíticas y los intermediarios reactivos del oxígeno producidos por los neutrófilos y los macrófagos. La expulsión de algunos nematodos intestinales podría deberse a mecanismos dependientes de la IL-4, aún no bien definidos, pero que aparentemente no requieren la participación de la IgE.

Las respuestas inmunitarias adaptativas a los parásitos también pueden contribuir a la lesión del tejido. Algunos parásitos y sus productos inducen la aparición de respuestas granulomatosas con fibrosis asociada. Los huevos de *Schistosoma mansoni* depositados en el hígado estimulan a los linfocitos T $CD4^+$, que, a su vez, activan los macrófagos e inducen reacciones de HSR. Las reacciones de HSR determinan la formación de granulomas alrededor de los huevos; una característica poco habitual de los granulomas, especialmente en ratones, es la asociación a respuestas de linfocitos T_H2. (Recuérdese que los granulomas generalmente son inducidos por respuestas de los linfocitos T_H1 frente a antígenos persistentes; véase capítulo 13.) Estos granulomas inducidos por los linfocitos T_H2 se pueden deber al proceso de la activación «alternativa» de los macrófagos inducida por IL-4 y IL-13 (véase capítulo 13). Los granulomas sirven para contener a los huevos de los esquistosomas, pero la intensa fibrosis asociada a esta respuesta inmunitaria celular crónica provoca una alteración del flujo venoso hepático, hipertensión portal y cirrosis. En la filariasis linfática, los parásitos se alojan en los vasos linfáticos y causan reacciones inmunitarias celulares crónicas que acaban en fibrosis. La fibrosis provoca obstrucción linfática, con un linfedema intenso. Las infestaciones parasitarias crónicas y persistentes suelen asociarse a la formación de complejos de antígenos parasitarios y anticuerpos específicos. Estos complejos pueden depositarse en los vasos sanguíneos, con desarrollo de vasculitis, o en los glomérulos renales, con la consiguiente nefritis (véase capítulo 20). Recientemente se han descrito enfermedades por inmunocomplejos asociadas al paludismo y a la esquistosomiasis.

Evasión de los mecanismos inmunitarios por parte de los parásitos

Los parásitos evitan la inmunidad protectora reduciendo su capacidad inmunógena e inhibiendo las respuestas inmunitarias del huésped. Distintos parásitos han desarrollado formas notablemente eficaces para resistir a la inmunidad (tabla 15-5).

- Durante sus ciclos vitales en los huéspedes vertebrados, los parásitos cambian sus antígenos de superficie. Se conocen bien dos formas de variación antigénica. La primera es una modificación de la expresión antigénica específica de estadio, de forma que, durante los estadios de parásito maduro en los tejidos, los antígenos producidos no son iguales que los de las fases infecciosas. Por ejemplo, el estadio de esporozoíto infeccioso de los parásitos del paludismo es antigénicamente distinto del de merozoíto durante su residencia en el huésped, que es responsable de la infección crónica. En el momento en que el sistema inmunitario responde a la infección por los esporozoítos, el parásito se ha diferenciado ya y expresa nuevos antígenos, por lo que deja de ser una diana factible para su eliminación por mecanismos inmunitarios. El segundo y más notable ejemplo de variación antigénica de los parásitos es la modificación continua de los principales antígenos de superficie que se observa en los tripanosomas africanos, tales como *Trypanosoma brucei* y *Trypanosoma rhodesiense*. Es probable que esta variación antigénica continua de los tripanosomas se deba a una variación programada de la expresión de los genes que codifican los principales antígenos de superficie. Las personas infectadas presentan ondas de parasitemia y cada onda está constituida por parásitos que expresan un antígeno distinto del de la onda anterior (figura 15-7). Por tanto, cuando el huésped comienza a formar anticuerpos contra el parásito, el organismo que está creciendo ya es distinto desde el punto de vista antigénico. En una infección pueden producirse más de un centenar de estas ondas de parasitemia. Una consecuencia de la variación antigénica de los parásitos es la dificultad para lograr una vacunación eficaz contra estas infecciones.
- Durante su residencia en los huéspedes vertebrados, los parásitos se hacen resistentes a los mecanismos efectores de la inmunidad. Quizá los mejores ejemplos sean las larvas de los esquistosomas, que viajan a los pulmones de los animales infectados y que desarrollan un tegumento resistente a la acción del complemento y los LTC durante su migración. No se conoce la base bioquímica de este cambio.
- Los protozoos parásitos pueden esconderse del sistema inmunitario, viviendo dentro de las células huésped o desarrollando quistes resistentes a la agresión inmunitaria.

Tabla 15-5. Mecanismos de evasión inmunitaria por los parásitos

Mecanismo de la evasión inmunitaria	Ejemplos
Variación antigénica	Tripanosomas, *Plasmodium*
Resistencia adquirida al complemento, LTC	Esquistosomas
Inhibición de las respuestas inmunitarias del anfitrión	Filaria (secundaria a obstrucción linfática), tripanosomas
Desprendimiento de los antígenos	Entamoeba

Abreviaturas: LTC, linfocitos T citotóxicos.

Cuadro 15-5 ▪ EN PROFUNDIDAD: INMUNIDAD FRENTE AL PALUDISMO

El paludismo o malaria es una enfermedad causada por un protozoo parásito *(Plasmodium)* que infecta a más de 100 millones de personas y que provoca 1 a 2 millones de muertes cada año. La infección se inicia cuando los esporozoítos penetran en el torrente sanguíneo inoculados por la picadura de un mosquito infectado *(Anopheles)*. *Los esporozoítos desaparecen con rapi*dez de la sangre e invaden el parénquima hepático. En los hepatocitos, los esporozoítos se transforman en merozoítos a través de un proceso de fisión múltiple denominado *esquizogonia*. Entre una y dos semanas después de la inoculación, los hepatocitos infectados estallan y liberan miles de merozoítos, iniciándose así la fase eritrocítica del ciclo vital. Los merozoítos invaden las células sanguíneas por un proceso en el que participan múltiples interacciones entre ligandos y receptores, tales como la unión de la proteína EBA-175 de *Plasmodium falciparum* a la glucoforina A de los eritrocitos. Los merozoítos se desarrollan sucesivamente a formas en anillo, trofozoítos y esquizontes, cada uno de los cuales expresa antígenos tanto comunes como exclusivos. El ciclo eritrocítico continúa cuando los hematíes infectados por los esquizontes estallan y liberan merozoítos, que invaden otros eritrocitos. En algunas células se desarrolla la fase sexual de gametocitos, que son los que pasan a los mosquitos cuando ingieren la sangre de un paciente infectado; en estos insectos, los gametocitos se fecundan y dan lugar a ooquistes. Al cabo de dos semanas se desarrollan los esporozoítos inmaduros y viajan hacia las glándulas salivales del mosquito, donde maduran y adquieren capacidad infecciosa.

Las manifestaciones clínicas del paludismo causado por las cuatro especies de *Plasmodium* que infectan al ser humano consisten en picos febriles, anemia y esplenomegalia. Muchas de las manifestaciones patológicas de la enfermedad se deben a la activación de los linfocitos T y de los macrófagos y a la síntesis de TNF. En un modelo murino puede evitarse el desarrollo del paludismo cerebral provocando la de*saparición de los linfocitos T CD4$^+$ o inyectando anticuerpos* anti-TNF neutralizantes.

La respuesta inmunitaria frente al paludismo es compleja y específica de cada fase; es decir, la vacunación con antígenos derivados de esporozoítos, merozoítos o gametocitos sólo protege contra esa fase concreta. A partir de esta observación se ha propuesto que una vacuna formada por epítopos inmunógenos combinados de cada uno de estos estadios estimularía la inmunidad de una forma más eficaz que una vacuna constituida por antígenos de uno solo de ellos. Las vacunas mejor conocidas contra el paludismo son las dirigidas contra los esporozoítos. Debido a la naturaleza específica de estadio de los antígenos de los esporozoítos, estas vacunas deben proporcionar una inmunidad esterilizante para ser eficaces. En el ser humano se puede inducir una inmunidad protectora inyectando esporozoítos inactivados con radiación. Este tipo de protección depende en parte de los anticuerpos que inhiben *in vitro* la invasión de los hepatocitos por los esporozoítos y que reconocen la proteína periesporozoítica (CS, circumsporozoite) implicada en la unión de los parásitos a las células hepáticas. La proteína CS contiene una región central de alrededor de 40 repeticiones en tándem de la secuencia Asn-Ala-Asn-Pro (NANP), que es el epítopo inmunodominante de la proteína para los linfocitos B. Los anticuerpos anti-(NANP)n neutralizan la infecciosidad de los esporozoítos, pero estos anticuerpos sólo proporcionan una protección parcial contra la infección. La respuesta de anticuerpos a la proteína CS depende de los linfocitos T cooperadores. La mayor parte de los linfocitos T cooperadores específicos de CS reconocen epítopos situados fuera de la región NANP, y algunos de estos epítopos de los linfocitos T corresponden a los residuos más variables de la proteína CS, lo que indica que la variación de los antígenos de la cubierta superficial puede haber surgido como *respuesta a la presión selectiva impuesta por las respuestas* de linfocitos T específicos.

Los linfocitos T CD8$^+$ desempeñan un papel importante en la inmunidad frente a las fases hepáticas de la infección. Si se eliminan los linfocitos T CD8$^+$ en ratones inmunizados frente a los esporozoítos mediante la inyección de anticuerpos anti-linfocito T CD8$^+$, los ratones sucumbirán cuando se vean expuestos a la infección. Los efectos protectores de los linfocitos T CD8$^+$ pueden estar mediados por la eliminación directa de los hepatocitos infectados por los esporozoítos o por la secreción de IFN-γ y la activación de los hepatocitos para producir óxido nítrico y otros productos que destruyen los parásitos. La IL-12 induce resistencia a la exposición a los esporozoítos en los roedores y en los primates no humanos, probablemente mediante una estimulación de la síntesis de IFN-γ. Por otro lado, el tratamiento con anticuerpos anti-IFN-γ anula la resistencia de los ratones inmunizados frente a los esporozoítos de *Plasmodium berghei* cuando sufren una nueva exposición a la infección.

El estadio sanguíneo sexual es una diana importante para el desarrollo de vacunas. El objetivo principal de esta forma de inmunización consiste en destruir los eritrocitos infectados o bloquear la invasión de otros hematíes por los merozoítos. Aunque los pacientes infectados desarrollan una intensa respuesta inmunitaria frente a los antígenos de la fase sanguínea durante las infecciones palúdicas naturales, la mayoría de estas respuestas no parecen afectar a la supervivencia de los parásitos ni dar lugar a la selección de nuevas variantes antigénicas. Sin embargo, algunas proteínas de los merozoítos pueden ser buenas candidatas a vacunas. El antígeno principal de la superficie de los merozoítos, MSP-1, que contienen una región carboxílica terminal muy conservada, resulta de especial interés. La vacunación con péptidos carboxílico-terminales derivados del ADN recombinante confiere una protección importante frente al paludismo en los roedores y se han obtenido resultados prometedores en ensayos efectuados en primates con cepas del parásito del paludismo humano. Parece que en la resistencia inducida por la vacunación con MSP-1 intervienen mecanismos dependientes de anticuerpos.

Se están obteniendo vacunas que bloquean la transmisión diseñadas para actuar en los estadios vitales del parásito que tienen lugar en los mosquitos. Estas vacunas no proporcionan protección a un individuo inmunizado, sino que actúan reduciendo el número de parásitos que pueden desarrollarse en el vector mosquito. Una de estas vacunas es un antígeno, Pfs25, que se localiza en la superficie de los cigotos y oocinetos y que participa en la invasión del epitelio intestinal del mosquito por el parásito. Las personas inmunizadas contra este antígeno parasitario desarrollan anticuerpos que son ingeridos por el mosquito cuando succiona sangre y que bloquean la capacidad del parásito para infectar y madurar en el mosquito. Estos estadios del parásito sólo tienen lugar en el vector mosquito y no están expuestos a las respuestas inmunitarias del huésped. Por tanto, los antígenos que se expresan en el mosquito no experimentan las elevadas tasas de variación típicas de los antígenos parasitarios inmunodominantes en el huésped vertebrado.

Este recuadro se ha escrito con la ayuda de los *Drs. Alan Sher* y *Louis Miller, National Institutes of Health, Bethesda, Md.*

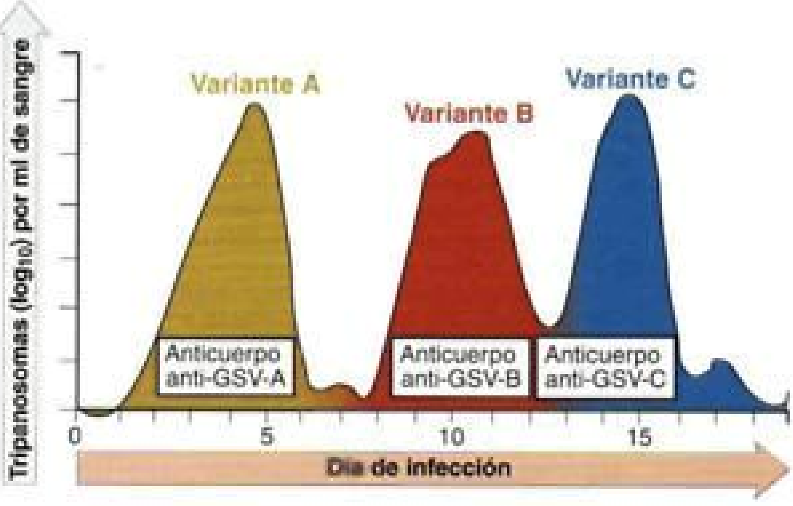


FIGURA 15-7 Variaciones antigénicas de los tripanosomas. En un ratón con infección experimental por un clon único de *Trypanosoma rhodesiense*, el recuento de parásitos en la sangre muestra ondas cíclicas. Cada onda se debe a una nueva variante antigénica del parásito (designada como variantes A, B y C), que expresa una nueva glucoproteína de superficie variable (GSV, el antígeno inmunodominante del parásito) y cada descenso se debe a una respuesta de anticuerpos específicos contra esa variante. (Por cortesía del Dr. John Mansfield, University of Wisconsin, Madison.)

Algunos helmintos residen en la luz intestinal protegidos de los mecanismos efectores de la inmunidad celular. Los parásitos pueden desprenderse también de sus cubiertas antigénicas, de manera espontánea o tras haberse unido a anticuerpos específicos. La pérdida de los antígenos les confiere resistencia frente a los mecanismos efectores inmunitarios.

- Los parásitos inhiben las respuestas inmunitarias a través de múltiples mecanismos. En la esquistosomiasis grave con afectación del hígado y el bazo y en las infecciones por filarias se observa una anergia de los linfocitos T ante los antígenos parasitarios. No se conocen con claridad los mecanismos de la ausencia de respuesta inmunitaria en estos casos. En la filariasis linfática, la infección de los ganglios linfáticos con posterior alteración arquitectural podría contribuir al defecto de la inmunidad. Algunos parásitos, como *Leishmania*, estimulan la aparición de linfocitos T reguladores $CD25^+$, que suprimen la respuesta inmunitaria lo suficiente para permitir la persistencia de los parásitos. En el paludismo y la tripanosomiasis africana aparece una inmunodepresión más inespecífica y generalizada que se ha atribuido a la síntesis de citocinas inmunosupresoras por los macrófagos activados y los linfocitos T, así como a deficiencias en la activación de los linfocitos T.

Las implicaciones que las infestaciones parasitarias tienen en el desarrollo y la salud en todo el mundo son bien conocidas y desde hace muchos años se intenta desarrollar vacunas eficaces contra ellas. Aunque los avances han sido más lentos de lo que cabría esperar, la dilucidación de los mecanismos fundamentales de las respuestas inmunitarias frente a los parásitos y de la evasión por parte de estos de la inmunidad permite albergar mayores esperanzas para el futuro.

ESTRATEGIAS PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS

El nacimiento de la inmunología como ciencia puede situarse en el momento en que Edward Jenner logró una vacunación satisfactoria contra la viruela en 1796. La mejor ilustración de la importancia de la inmunización profiláctica contra las enfermedades infecciosas es el hecho de que los programas mundiales de vacunación han permitido la erradicación completa o casi completa de muchas de ellas en los países desarrollados (véase capítulo 1, tabla 1-1).

El éxito de la vacunación en la erradicación de las enfermedades infecciosas depende de numerosos factores:

- Las vacunas son eficaces si el microorganismo infeccioso no entra en situación de latencia, si experimenta una variación antigénica escasa o nula, y si no interfiere con la respuesta inmunitaria del huésped. Es difícil vacunar de forma eficaz frente a microorganismos como el VIH, que establece una infección latente, es muy variable e inactiva componentes fundamentales del sistema inmunitario.
- Las vacunas tienen su máxima eficacia frente a infecciones limitadas a huéspedes humanos, y que no tienen reservorios animales.

Las vacunas proporcionan protección contra las infecciones mediante la estimulación del desarrollo de células efectoras de vida larga y de células de memoria. La mayoría de las que se utilizan de forma sistemática en la actualidad actúa induciendo la inmunidad humoral y se están haciendo intentos de estimular las respuestas inmunitarias celulares mediante vacunaciones.

En la siguiente sección se resumen los tipos de vacunaciones que se han intentado (tabla 15-6) y sus principales ventajas y limitaciones.

Vacunas de bacterias y virus atenuados e inactivados

Las vacunas compuestas por microorganismos no patógenos intactos se elaboran produciendo modificaciones en el microorganismo de forma que deje de provocar la enfermedad (es decir, atenuando su virulencia) o matando el microorganismo, pero manteniendo al mismo tiempo su capacidad inmunógena. La gran ventaja de las vacunas microbianas atenuadas es que desencadenan todas las respuestas inmunitarias (innatas y adaptativas) de la misma forma que lo haría el microorganismo patógeno, por lo que constituyen el medio ideal de inducir una inmunidad protectora. El primero en demostrar que las bacterias vivas atenuadas proporcionaban inmunidad específica fue Louis Pasteur. Las vacunas de bacterias atenuadas o muertas utilizadas en la actualidad inducen una protección limitada y

Tabla 15-6. *Abordaje de las vacunas*

Tipo de vacuna	Ejemplos
Bacterias vivas atenuadas o muertas	BCG, cólera
Virus atenuados	Poliomielitis, rabia
Vacunas de subunidades (antígenos)	Toxoide tetánico, toxoide diftérico
Vacunas conjugadas	*Haemophilus influenzae*, neumococo
Vacunas sintéticas	Hepatitis (proteínas recombinantes)
Vectores víricos	Estudios clínicos de antígenos del VIH en el vector de la viruela del canario
Vacunas de ADN	Se están realizando estudios clínicos en varias infecciones

Abreviaturas: BCG, bacilo de Calmette-Guérin; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

sólo son eficaces durante períodos cortos. Las vacunas elaboradas con virus vivos atenuados suelen ser más eficaces, y son buenos ejemplos de ellos las de la polio, el sarampión y la fiebre amarilla. El método más utilizado para producir estos virus atenuados es el paso repetido por cultivos celulares. Más recientemente y con el mismo objetivo se han generado mutantes sensibles a la temperatura y por eliminación. Las vacunas víricas suelen desencadenar una inmunidad específica de larga duración, de modo que la vacunación de los niños suele producir una protección suficiente para toda la vida. Algunas vacunas víricas atenuadas (p. ej., contra la poliomielitis) pueden producir enfermedad en huéspedes inmunodeprimidos, y por este motivo actualmente se utilizan con más frecuencia vacunas frente al virus de la poliomielitis inactivado.

Vacunas de antígenos purificados (subunidades)

Las vacunas de subunidades están compuestas por antígenos purificados procedentes de microorganismos o por toxinas inactivadas y suelen administrarse con un adyuvante. Un uso eficaz de los antígenos purificados como vacunas es la prevención de las enfermedades causadas por toxinas bacterianas. Es posible eliminar la peligrosidad de las toxinas sin que pierdan su capacidad inmunógena, y estos «toxoides» estimulan respuestas intensas de anticuerpos. La difteria y el tétanos son dos enfermedades cuyas consecuencias posiblemente mortales se han controlado en gran medida gracias a la vacunación de los niños con preparados de toxoides. Las vacunas de antígenos polisacáridos bacterianos se utilizan contra los neumococos y *H. influenzae*. Aunque los polisacáridos no son eficaces como inductores de linfocitos B de memoria, estas vacunas suelen proporcionar una inmunidad *protectora de larga duración, probablemente debido a que* los polisacáridos no se degradan con facilidad y persisten en los tejidos linfáticos, donde continúan estimulando a linfocitos B específicos durante mucho tiempo. Cuando los polisacáridos se unen a proteínas para obtener **vacunas conjugadas**, se consiguen respuestas de anticuerpos de elevada afinidad contra esos antígenos. Estas vacunas son una excelente aplicación práctica del principio de la cooperación entre los linfocitos T y B inducida por conjugados hapteno-portador (véase capítulo 10). Las vacunas proteínicas purificadas estimulan la aparición de linfocitos T cooperadores y de respuestas de anticuerpos, pero no generan respuestas potentes de LTC. La razón del escaso desarrollo de LTC es que las proteínas (y los péptidos) exógenas son ineficaces cuando entran en la vía del CPH de la clase I de presentación del antígeno y no pueden desplazar fácilmente a los péptidos de la superficie de las moléculas de la clase I. La consecuencia *es que los linfocitos T CD8⁺ restringidos por la clase I no re*conocen eficazmente a las vacunas proteínicas.

Vacunas de antígenos sintéticos

Uno de los objetivos de la investigación actual sobre vacunas es identificar los antígenos o epítopos microbianos con mayor capacidad inmunógena, sintetizarlos en el laboratorio y emplear estos antígenos sintéticos como vacunas. Es posible deducir las secuencias proteínicas de los antígenos microbianos y preparar grandes cantidades de proteínas mediante la tecnología del ADN recombinado. En la actua*lidad se utilizan vacunas elaboradas con antígenos deriva*dos del ADN recombinado del virus de la hepatitis, el virus del herpes simple y el virus de la glosopeda (un patógeno importante del ganado), y se están estudiando para el virus del papiloma humano y el rotavirus.

Vectores víricos vivos

Un método reciente para obtener vacunas es la introducción de genes que codifican antígenos microbianos en virus no citopáticos e infectar a los individuos con este virus. Por consiguiente, el virus actúa como una fuente de antígenos para el individuo en que se inocula. La gran ventaja de los vectores víricos es que, como otros virus vivos, desencadenan respuestas inmunitarias completas, incluidas respuestas intensas de LTC. Esta técnica se ha utilizado sobre todo con vectores del virus de la vacuna. La inoculación de estos virus biotecnológicos en muchas especies animales induce una inmunidad tanto humoral como celular frente al antígeno producido por el gen extraño (y, claro está, también contra los antígenos del virus de la vacuna). Un posible problema de los vectores víricos es que pueden infectar a distintas células huésped y que, aunque no sean patógenos, pueden producir antígenos que estimulan respuestas de LTC, con destrucción de las células huésped infectadas.

Vacunas de ADN

Los métodos de vacunación más recientes se han desarrollado gracias a una observación inesperada. La inoculación de un plásmido que contiene ADN complementario (ADNc) que codifica un antígeno proteínico da lugar a respuestas inmunitarias humorales y celulares potentes y de larga duración. Es probable que los plásmidos penetren en las CPA, como las células dendríticas, que transcriben y traducen el ADNc a proteínas inmunógenas y que sean estas las que desencadenen respuestas específicas. La característica peculiar de las vacunas de ADN es que son, junto con los virus vivos, las únicas que producen respuestas intensas de LTC, ya que las proteínas codificadas por el ADN se sintetizan en el citosol de las células en que se introduce el plásmido. Además, los plásmidos bacterianos son ricos en nucleótidos CpG no metilados y son reconocidos por los receptores de tipo *toll* (RTT9) de los macrófagos y otras células, por lo que provocan una respuesta inmunitaria innata que potencia a la inmunidad adaptativa (véase capítulo 2). Por tanto, las vacunas con ADN plasmídico son eficaces incluso aunque se administren sin coadyuvantes. La facilidad de manipulación del ADNc para expresar muchos antígenos diversos, la posibilidad de almacenar el ADN sin refrigeración para su uso de campo y la capacidad para coexpresar otras proteínas que pueden potenciar las respuestas inmunitarias (como citocinas y coestimuladores) hacen que esta técnica resulte muy prometedora. Sin embargo, aún no se han definido por completo los factores que determinan la eficacia de las vacunas de ADN, especialmente en el ser humano.

Adyuvantes e inmunomoduladores

Para que se inicien las respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos T contra los antígenos proteínicos, estos deben administrarse junto con coadyuvantes. Casi todos los coadyuvantes desencadenan respuestas inmunitarias innatas, con una mayor expresión de coestimuladores y síntesis de citocinas como IL-12, que estimulan el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T. Las bacterias destruidas con calor son coadyuvantes potentes que se utilizan de forma habitual en animales de experimentación. Sin embargo, la intensa inflamación local que provocan estos coadyuvantes impide su uso en el ser humano. En la actualidad se están dedicando grandes esfuerzos al desarrollo de coadyuvantes seguros y eficaces para su uso en seres humanos. En la práctica clínica se emplean varios, tales como el gel de hidróxido de aluminio (que se une mediante enlaces no covalentes a las proteínas y provoca una inflamación leve) y preparados lipídicos que son ingeridos por los fagocitos. Una alternativa a los coadyuvantes consiste en la administración de sustancias naturales que estimulan las respuestas de linfocitos T junto con los antígenos. Por ejemplo, la IL-12 incorporada a las vacunas estimula una intensa inmunidad celular y se está estudiando en ensayos clínicos preliminares. Como ya se mencionó, el ADN plasmídico posee propiedades intrínsecas de tipo coadyuvante y también es posible incorporar coestimuladores (moléculas B7, CD40) o citocinas a las vacunas de ADN plasmídico.

Inmunización pasiva

También es posible conferir una inmunidad protectora mediante inmunización pasiva, por ejemplo, administrando anticuerpos específicos. En la práctica clínica, la inmunización pasiva se utiliza sobre todo para el tratamiento rápido de enfermedades potencialmente mortales producidas por toxinas, como el tétanos, y para la protección frente a la rabia y la hepatitis. Los anticuerpos contra el veneno de serpiente pueden salvar la vida en caso de mordedura por una serpiente venenosa. La inmunidad pasiva es de corta duración, ya que el huésped no responde a la inmunización y la protección sólo se mantiene mientras persiste el anticuerpo inyectado. Además, la inmunización pasiva no induce memoria, por lo que el paciente no queda protegido contra una exposición posterior a la toxina o al microorganismo en cuestión.

RESUMEN

- La interacción entre el sistema inmunitario y los microorganismos infecciosos es una relación dinámica que se establece entre los mecanismos del huésped dirigidos a eliminar la infección y las estrategias microbianas diseñadas para permitir la supervivencia ante estos poderosos mecanismos de defensa. Distintos tipos de microbios estimulan diferentes tipos de respuestas inmunitarias y han desarrollado mecanismos peculiares para evitar la inmunidad. En algunas infecciones, la respuesta inmunitaria es la causa de una lesión de los tejidos y de enfermedad.

- La inmunidad innata frente a las bacterias extracelulares depende de los fagocitos y del sistema del complemento (vías alternativa y de la lectina).

- La principal respuesta inmunitaria adaptativa contra las bacterias extracelulares consta de anticuerpos específicos que opsonizan las bacterias para su fagocitosis y activan el sistema del complemento. Además, los anticuerpos específicos neutralizan las toxinas producidas por estas bacterias. Algunas toxinas bacterianas son potentes inductores de la síntesis de citocinas, que son las responsables de gran parte de las alteraciones sistémicas asociadas a las infecciones diseminadas graves por estos microbios.

- La inmunidad innata contra las bacterias intracelulares está mediada en gran medida por los macrófagos. Sin embargo, las bacterias intracelulares pueden sobrevivir y replicarse en el interior de las células huésped, incluidos los fagocitos, ya que han desarrollado mecanismos que les permiten resistir la degradación intracelular.

- La inmunidad adaptativa frente a las bacterias intracelulares es principalmente de tipo celular y consiste en la activación de los macrófagos por los linfocitos T $CD4^+$ (como sucede en la HSR) y la eliminación de las células infectadas por los LTC $CD8^+$. La respuesta anatomopatológica característica a la infección por bacterias intracelulares es la inflamación granulomatosa.

- Las respuestas protectoras frente a los hongos dependen fundamentalmente de la inmunidad innata mediada por neutrófilos y macrófagos y de la inmunidad celular adaptativa. En general, los fagocitos y un sistema inmunitario competente eliminan los hongos con facilidad, por lo que las infecciones micóticas diseminadas afectan casi siempre a pacientes inmunodeprimidos.

- La inmunidad innata frente a los virus está mediada por IFN tipo 1 y linfocitos NK. Los anticuerpos neutralizantes protegen contra la entrada de los virus en las células durante las primeras fases de la infección y, más tarde, cuando los virus salen de las células infectadas destruidas. El principal mecanismo de defensa contra la infección establecida es la destrucción de las células infectadas por los LTC. Estos pueden contribuir a la lesión hística incluso aunque los virus infecciosos no sean peligrosos en sí mismos. Los virus evitan las respuestas inmunitarias gracias a *la variación antigénica, la inhibición de la presentación* de antígenos y la síntesis de moléculas inmunosupresoras.

- Los parásitos animales, como protozoos y helmintos, producen infecciones crónicas y persistentes, porque la inmunidad innata contra ellos es débil y los parásitos han desarrollado a lo largo de su evolución múltiples mecanismos para evitar y resistir la inmunidad específica. La diversidad estructural y antigénica de los parásitos patógenos se refleja en la heterogeneidad de las respuestas inmunitarias adaptativas que desencadenan. Los protozoos que viven en el interior de las células huésped son destruidos por la inmunidad celular, mientras que los helmintos son eliminados por los anticuerpos IgE y los eosinófilos, así como por otros leucocitos. Los parásitos evitan el sistema inmunitario modificando sus antígenos durante su residencia en los huéspedes vertebrados, adquiriendo resistencia a los mecanismos efectores de la inmunidad y enmascarando y desprendiéndose de sus antígenos de superficie.

Bibliografía seleccionada

Baker MD, and KR Acharya. Superantigens: structure-function relationships. International Journal of Medical Microbiology 293:529–537, 2004.

Burton DR. Antibodies, viruses and vaccines. Nature Reviews Immunology 2:706–713, 2002.

Casanova J-L, and L Abel. The human model: a genetic dissection *of immunity to infection* in natural conditions. Nature Reviews Immunology 4:55–66, 2004.

Doherty PC, and JP Christensen. Accessing complexity: the dynamics of virus-specific T cell responses. Annual Review of Immunology 18:561–592, 2000.

Donnelly JJ, B Wahren, and MA Liu. DNA vaccines: progress and challenges. Journal of Immunology 175:633–639, 2005.

Finlay BB, and G McFadden. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767–782, 2006.

Flynn JL, and J Chan. Immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis:* living with the enemy. Current Opinion in Immunology 15:450–455, 2003.

Good MF, H Xu, M Wykes, and CR Engwerda. Development and regulation of cell-mediated immune responses to the blood stages of malaria: implications for vaccine research. Annual Review of Immunology 23:69–99, 2005.

Guidotti LG, and FV Chisari. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. Annual Review of Immunology 19:65–91, 2001.

Kaufmann SHE. Tuberculosis: back on the immunologists' agenda. Immunity 24:351–357, 2006.

Kaufmann SHE, and AJ McMichael. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. Nature Medicine 11:S33–44, 2005.

Kawai T, and S Akira. Innate immune recognition of viral infection. Nature Immunology 7:131–137, 2006.

Klenerman P, and A Hill. T cells and viral persistence: lessons from diverse infections. Nature Immunology 6:873–879, 2005.

Lybarger L, X Wang, MR Harris, HW Virgin, and TH Hansen. Virus subversion of the MHC class I peptide-loading complex. Immunity 18:121–130, 2003.

McCulloch R. Antigenic variation in African trypanosomes: monitoring progress. Trends in Parasitology 20:117–121, 2004.

*Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of gram-*negative bacteria. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 1:467–495, 2006.

North RJ, and Y-J Jung. Immunity to tuberculosis. Annual Review of Immunology 22:599–623, 2004.

Pearce EJ, and AS MacDonald. The immunobiology of schistosomiasis. Nature Reviews Immunology 2:499–511, 2002.

Perry AK, G Chen, D Zheng, H Tang, and G Cheng. The host type I interferon response to viral and bacterial infections. Cell Research 15:407–422, 2005.

Romani L. Immunity to fungal infections. Nature Reviews Immunology 4:1–23, 2004.

Sacks D, and N Noben-Trauth. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. Nature Reviews Immunology 2:845–858, 2002.

Seder RA, and RT Gazzinelli. Cytokines are critical in linking the innate and adaptive immune responses to bacterial, fungal, and parasitic infection. Advances in Internal Medicine 44:144–179, 1999.

Seet BT, JB Johnston, CR Brunetti, JW Barrett, H Everett, C Cameron, J Sypula, SH Nazarian, A Lucas, and G McFadden. Poxviruses and immune evasion. Annual Review of Immunology 21:377–423, 2003.

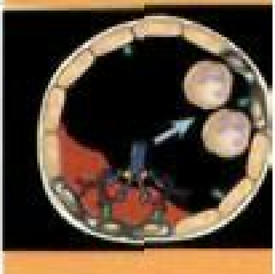
Tortorella D, BE Gewurz, MH Furman, DJ Schust, and HL Ploegh. Viral subversion of the immune system. Annual Review of Immunology 18:861–926, 2000.

Van Lier RAW, IJM ten Berge, and LE Gamadia. Human $CD8^+$ T cell differentiation in response to viruses. Nature Reviews Immunology 3:931–939, 2003.

Wong P, and EG Pamer. CD8 T-cell responses to infectious pathogens. Annual Review of Immunology 21:29–70, 2003.

Zinkernagel RM. On natural and artificial vaccinations. Annual Review of Immunology 21:515–546, 2003.

Capítulo 16



INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

Respuestas inmmunitarias a aloinjertos, 377
Reconocimiento de aloantígenos, 377
Activación de los linfocitos T alorreactivos, 381

Mecanismos efectores del rechazo de aloinjertos, 382
Rechazo hiperagudo, 383
Rechazo agudo, 384
Vasculopatía del injerto y rechazo crónico, 386

Prevención y tratamiento del rechazo de aloinjertos, 387
Inmunodepresión para evitar o tratar el rechazo de aloinjertos, 387
Métodos para reducir la capacidad inmunógena de los aloinjertos, 389
Métodos para inducir supresión o tolerancia específica en el donante, 391

Xenotrasplante, 391

Transfusión de sangre, 392

Trasplante de médula ósea, 393
Enfermedad del injerto contra el huésped, 394
Inmunodeficiencia tras el trasplante de médula ósea, 395

Resumen, 395

El trasplante es un proceso por el que se toman células, tejidos u órganos, denominados **injertos**, de un individuo y se colocan en otro, habitualmente, distinto. El individuo que proporciona el injerto se denomina **donante** y el que lo recibe, **receptor** o huésped. Cuando el injerto se coloca en su posición anatómica normal, el procedimiento recibe el nombre de trasplante ortotópico; si se sitúa en un lugar distinto, la intervención se denomina trasplante heterotópico. La **transfusión** es el trasplante de células sanguíneas circulantes o de plasma de una persona a otra. En la práctica clínica, el trasplante se utiliza para corregir una deficiencia anatómica o funcional del receptor. Este tipo de tratamiento de las enfermedades humanas ha experimentado un crecimiento sostenido durante los últimos 40 años y, en la actualidad, los trasplantes de riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas y médula ósea son procedimientos ampliamente utilizados. Cada año se trasplantan en EE. UU. más de 30.000 riñones, corazones, pulmones, hígados y páncreas. Además, se está intentando trasplantar otros muchos órganos y células.

Una limitación importante para el éxito de los trasplantes es la respuesta inmunitaria del receptor frente al tejido del donante. La primera vez que se planteó este problema fue al intentar sustituir la piel alterada de los pacientes quemados por piel de donantes no emparentados, intentos que siempre fracasaron. En un intervalo de 1 a 2 semanas, la piel trasplantada terminaba por necrosarse y desprenderse. El fracaso de estos injertos llevó a Peter Medawar y a muchos otros investigadores a estudiar el trasplante de piel en modelos animales y sus experimentos demostraron que la pérdida de los injertos se debía a una reacción inflamatoria a la que se llamó **rechazo**. Diversos estudios experimentales revelaron que el rechazo se debe a una respuesta inmunitaria adaptativa (figura 16-1).

- Los injertos de piel trasplantada entre individuos sin relación génica, por ejemplo, de un ratón de una cepa A a otro de una cepa B, son rechazados por el receptor sin tratamiento previo en un plazo de 7 a 10 días. Este proceso se denomina rechazo del primer grupo y se debe a una respuesta inmunitaria primaria frente al injerto. El rechazo de un injerto de piel posterior, trasplantado del mismo donante al mismo receptor, es mucho más rápido, ya que sucede en 2 o 3 días. Esta respuesta acelerada, denominada rechazo del segundo grupo, se debe a una respuesta inmunitaria secundaria. Por tanto, los injertos de procedencia génica distinta a la del receptor inducen una memoria inmunitaria, que es una de las características fundamentales de las respuestas inmunitarias adaptativas.
- El rechazo del segundo grupo se produce cuando tanto el primero como el segundo injerto de piel proceden del

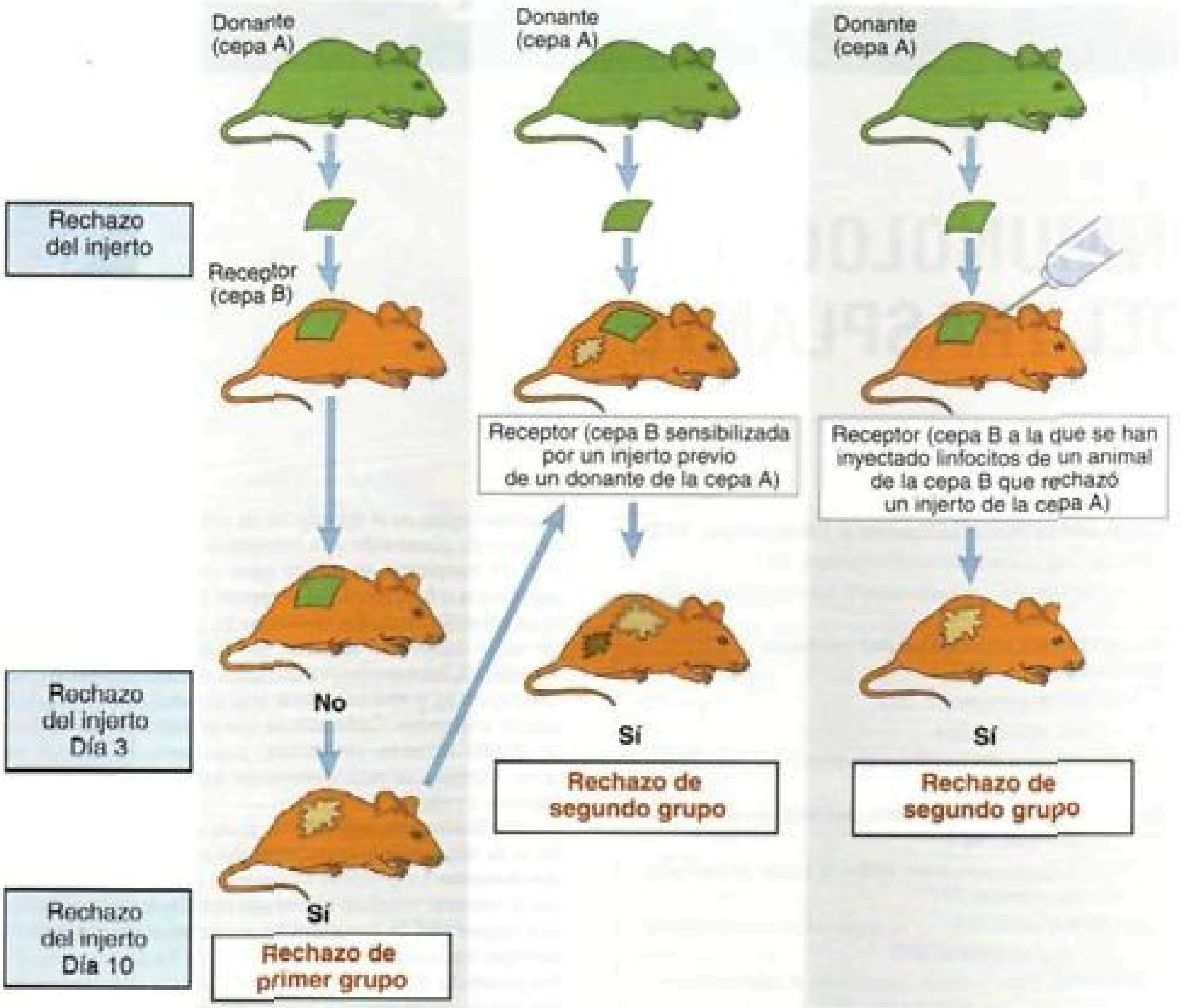

Donante (cepa A)
Donante (cepa A)
Donante (cepa A)
Rechazo del injerto
Receptor (cepa B)
Receptor (cepa B sensibilizada por un injerto previo de un donante de la cepa A)
Receptor (cepa B a la que se han inyectado linfocitos de un animal de la cepa B que rechazó un injerto de la cepa A)
Rechazo del injerto Día 3
No
Sí
Sí
Rechazo de segundo grupo
Rechazo de segundo grupo
Rechazo del injerto Día 10
Sí
Rechazo de primer grupo

FIGURA 16-1 Rechazo de aloinjertos de primer y segundo grupo. Los resultados de los experimentos demuestran que el rechazo de los injertos posee las características de las respuestas inmunitarias adaptativas, es decir, memoria y mediación por linfocitos. Un ratón endogámico de la cepa B rechazará un injerto procedente de otro de la cepa A mediante una cinética de primer grupo *(recuadro izquierdo)*. Un ratón de la cepa B sensibilizado por un injerto previo procedente de un ratón de la cepa A rechazará un segundo injerto de un ratón de la cepa A mediante una cinética de segundo grupo *(recuadro central)*, lo que demuestra la existencia de memoria. Un ratón de la cepa B al que se han inyectado linfocitos de otro ratón de la cepa B que rechazó un injerto de un ratón de la cepa A rechazará un injerto procedente de otro ratón de la cepa A mediante una cinética de segundo grupo *(recuadro derecho)*, lo que demuestra la participación de los linfocitos en el rechazo y la memoria. Un ratón de la cepa B sensibilizado por un injerto previo procedente de un ratón de la cepa A rechazará un injerto de una tercera cepa no relacionada mediante una cinética de primer grupo, lo que demuestra otra característica de la inmunidad adaptativa, la especificidad (fenómeno no mostrado). Los isoinjertos nunca se rechazan (no mostrado).

mismo donante o de donantes con la misma información génica, por ejemplo, de ratones de la cepa A. Sin embargo, cuando el segundo injerto procede de un individuo no relacionado con el donante del primer injerto, por ejemplo de una cepa C, no hay rechazo del segundo grupo; el nuevo injerto sólo provoca un rechazo del primer grupo. Por tanto, el fenómeno de rechazo del segundo grupo es específico, otra característica fundamental de las respuestas inmunitarias adaptativas.

La capacidad para presentar un rechazo del segundo grupo frente al injerto de un ratón de la cepa A puede transferirse de forma adoptiva a otro receptor no tratado de la cepa B mediante linfocitos inmunocompetentes extraídos de un animal de la cepa B ya expuesto a un injerto procedente de un ratón de la cepa A. Este experimento demuestra que el rechazo del segundo grupo es consecuencia de la acción de linfocitos sensibilizados y proporciona la prueba definitiva de que el rechazo es el resultado de una respuesta inmunitaria adaptativa.

Los inmunólogos dedicados a los trasplantes han elaborado un vocabulario especial para referirse a los tipos de células y tejidos relacionados con los trasplantes. Un injerto trasplantado de una a otra parte del cuerpo de un mismo individuo recibe el nombre de **autoinjerto** (también denominado injerto autógeno). Un injerto trasplantado entre dos individuos con la misma información génica o singenos es un **isoinjerto** (o injerto isógeno). Un injerto trasplantado entre dos individuos de la misma especie, pero con información génica diferente, es un **aloinjerto** (o **injerto alógeno**). Un injerto trasplantado entre individuos de especies distintas recibe el nombre de **xenoinjerto** (o **injerto xenogénico**). Las moléculas reconocidas como extrañas sobre los aloinjertos se denominan **aloantígenos,** mientras que las de los xenoinjertos son **antígenos extraños.** Los linfocitos y anticuerpos que reaccionan contra los aloantígenos o antígenos extraños se describen como **alorreactivos** o **xenorreactivos,** respectivamente.

La importancia de la inmunología del trasplante depende de dos factores. En primer lugar, la respuesta de rechazo inmunitario sigue siendo en la actualidad uno de los obstáculos más importantes para el trasplante. En segundo lugar, aunque es poco probable que durante la vida normal de un organismo se produzca un encuentro con aloantígenos, la respuesta inmunitaria a las alomoléculas es potente, por lo que constituye un modelo útil para el estudio de los mecanismos de activación de los linfocitos. La mayor parte de este capítulo está dedicada al alotrasplante, ya que es mucho más frecuente y mejor conocido que el xenotrasplante, al que sólo se destinará un breve espacio al final del capítulo. Se analizarán tanto la inmunología básica como algunos aspectos de la práctica clínica de los trasplantes. El capítulo concluirá con una exposición del alotrasplante de médula ósea, que plantea algunos problemas especiales que no suelen aparecer en los trasplantes de órganos sólidos.

RESPUESTAS INMUNITARIAS A ALOINJERTOS

Los aloantígenos desencadenan respuestas inmunitarias tanto celulares como humorales. En esta sección del capítulo se expondrán los mecanismos celulares y moleculares del alorreconocimiento y se insistirá en la naturaleza de los antígenos del injerto que estimulan las alorrespuestas, así como en las características de los linfocitos responsables de tales respuestas.

Reconocimiento de aloantígenos

El reconocimiento de las células trasplantadas como propias o extrañas depende de genes polimorfos heredados de ambos progenitores y que se expresan de forma codominante. La base de esta conclusión radica en los resultados de experimentos de trasplante entre cepas de ratones endogámicos. Las reglas básicas de la inmunología del trasplante proceden de experimentos realizados en estos animales (figura 16-2).

- Las células u órganos trasplantados entre individuos de una misma cepa endogámica de una especie nunca son rechazados.
- Las células u órganos trasplantados entre individuos de distintas cepas endogámicas de una misma especie casi siempre son rechazados.

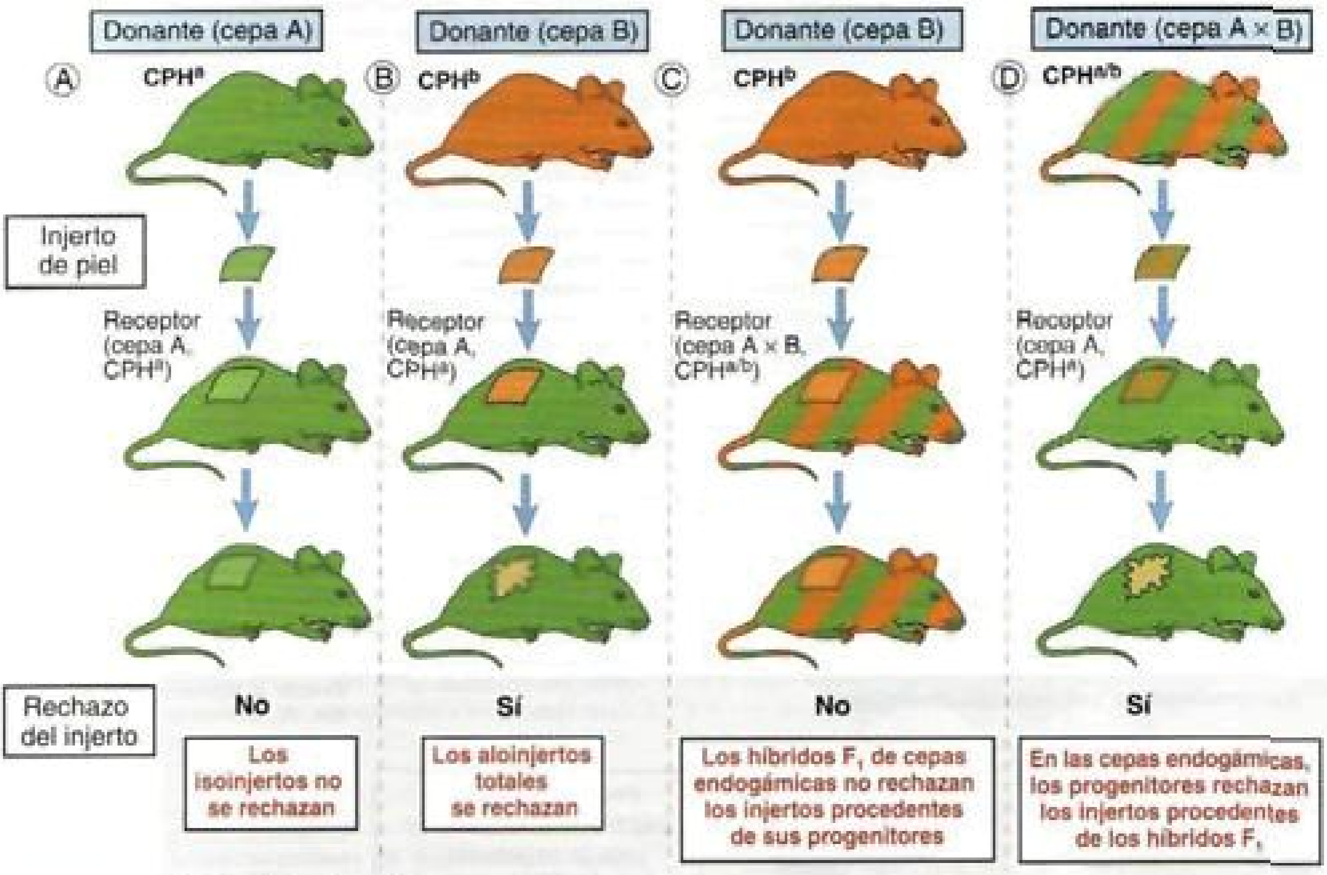

Donante (cepa A)
Donante (cepa B)
Donante (cepa B)
Donante (cepa A × B)
A
CPH^a
B
CPH^b
C
CPH^b
D
CPH$^{a/b}$
Injerto de piel
Receptor (cepa A, CPH^a)
Receptor (cepa A, CPH^a)
Receptor (cepa A × B, CPH$^{a/b}$)
Receptor (cepa A, CPH^a)
Rechazo del injerto
No
Sí
No
Sí
Los isoinjertos no se rechazan
Los aloinjertos totales se rechazan
Los híbridos F$_1$ de cepas endogámicas no rechazan los injertos procedentes de sus progenitores
En las cepas endogámicas, los progenitores rechazan los injertos procedentes de los híbridos F$_1$

FIGURA 16-2 Genética del rechazo de injertos. En esta ilustración, los dos ratones de colores diferentes representan distintos haplotipos del CPH. Los alelos del CPH heredados de los dos progenitores se expresan de manera codominante en la piel de la descendencia A × B, por lo que estos ratones se representan con los dos colores. Los isoinjertos no se rechazan **(A).** Los aloinjertos se rechazan siempre **(B).** Los injertos procedentes de un progenitor de la pareja A × B no se rechazarán **(C),** pero los progenitores sí rechazarán los injertos procedentes de esta descendencia **(D).** Estos fenómenos se deben al hecho de que los responsables del rechazo de los injertos son los productos génicos del CPH; los injertos se rechazan sólo cuando expresan un tipo de CPH (representado por un color) no expresado por el receptor.

- Las crías de una pareja formada por individuos de dos cepas endogámicas distintas no rechazan los injertos procedentes de cualquiera de sus progenitores. En otras palabras, un animal (A × B)F$_1$ no rechazará los injertos procedentes de los animales de las cepas A o B (esta regla no se cumple en los trasplantes de médula ósea, que se estudiarán más adelante en este capítulo).
- Un injerto procedente de una cría de una pareja formada por individuos de dos cepas endogámicas distintas será rechazado casi siempre por cualquiera de sus progenitores. Los animales de las cepas A o B rechazarán los injertos procedentes de un animal (A × B)F$_1$.

Los resultados de estos experimentos indican que los responsables del rechazo son moléculas que se expresan en el injerto de una manera polimorfa y codominante. El polimorfismo se refiere al hecho de que estos antígenos del injerto difieren entre los distintos individuos de una especie o entre cepas endogámicas distintas de animales, por ejemplo, entre las cepas A y B de ratones. La expresión codominante significa que un animal (A × B)F$_1$ expresa alelos tanto de la cepa A como de la cepa B. Los animales (A × B)F$_1$ consideran como propios tanto los tejidos A como los tejidos B, mientras que el animal A o B considera los tejidos (A × B)F$_1$ parcialmente extraños. Por tanto, un animal (A × B)F$_1$ no rechaza los injertos A ni B, mientras que tanto los receptores de la cepa A como los de la cepa B rechazan los injertos (A × B)F$_1$.

Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) son las responsables de casi todas las reacciones de rechazo intensas (rápidas). George Snell y cols. utilizaron cepas congénicas de ratones endogámicos para identificar el CPH como el *locus* de genes polimorfos que codifican las dianas moleculares de los rechazos de los injertos (véase capítulo 5, figura 2). Puesto que la expresión de las moléculas del CPH, es decir, las dianas de los rechazos de autoinjertos, es muy amplia, muchos tipos distintos de tejidos desencadenan respuestas de linfocitos T alorreactivos. Como se expuso en los capítulos 5 y 6, las moléculas del CPH son importantes en las respuestas inmunitarias normales frente a los antígenos extraños y, en especial, en la presentación de los péptidos derivados de los antígenos proteínicos en una forma tal que permita su reconocimiento por los linfocitos T. La función de aloantígeno de las moléculas del CPH es accidental, como se verá más adelante.

La presentación de las alomoléculas del CPH a los linfocitos T del receptor del injerto para que estos puedan reconocerlas tiene lugar por dos vías distintas (figura 16-3). La primera, denominada **presentación directa,** implica el reconocimiento de una molécula del CPH intacta ofrecida por células presentadoras de antígenos (CPA) del donante existentes en el injerto, y se debe a la similitud entre la estructura de la molécula del CPH extraña (alomolécula) intacta y las moléculas del CPH propias. Por tanto, la presentación directa es exclusiva de las moléculas del CPH extraño. La segunda vía, la **presentación indirecta,** supone el procesamiento de las moléculas del CPH del donante por parte de las CPA del receptor y la presentación de los péptidos derivados de las alomoléculas del CPH asociadas a moléculas del CPH propio. En este caso, la molécula del CPH ajeno recibe el mismo tratamiento que cualquier antígeno proteínico extraño y los mecanismos de la presentación indirecta del antígeno son idénticos a los de cualquier antígeno proteínico microbiano. Los antígenos de un injerto distintos a las moléculas del CPH también pueden ser presentados a los linfocitos T del huésped a través de la vía indirecta. Las bases moleculares de la presentación directa e indirecta se expondrán por separado.

Reconocimiento directo de los aloantígenos

El reconocimiento directo de las moléculas del CPH extrañas es una reacción cruzada entre un receptor de los linfocitos T (RLT) normal, previamente seleccionado para reconocer una molécula del CPH propio más un péptido extraño, y una alomolécula del CPH más un péptido. A primera vista, resulta sorprendente que los linfocitos T seleccionados normalmente para limitarse al CPH propio sean capaces de reconocer moléculas de un CPH extraño. La

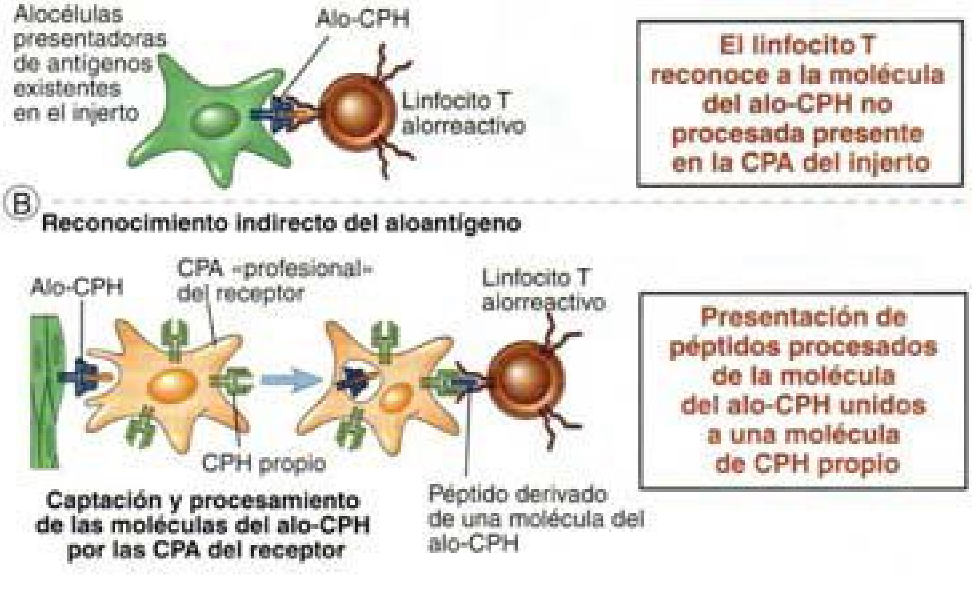
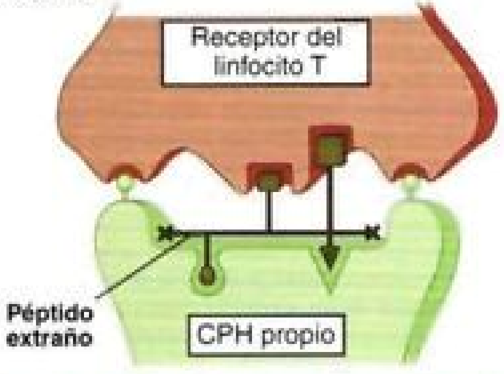

A
Reconocimiento directo del aloantígeno
Alocélulas presentadoras de antígenos existentes en el injerto
Alo-CPH
Linfocito T alorreactivo
El linfocito T reconoce a la molécula del alo-CPH no procesada presente en la CPA del injerto
B
Reconocimiento indirecto del aloantígeno
Alo-CPH
CPA «profesional» del receptor
Linfocito T alorreactivo
CPH propio
Captación y procesamiento de las moléculas del alo-CPH por las CPA del receptor
Péptido derivado de una molécula del alo-CPH
Presentación de péptidos procesados de la molécula del alo-CPH unidos a una molécula de CPH propio

FIGURA 16-3 Reconocimiento directo e indirecto de aloantígenos. A. Cuando los linfocitos T se unen directamente a una molécula del alo-CPH de una célula presentadora de antígenos (CPA) de un injerto (donante), el reconocimiento del aloantígeno es directo. **B.** Cuando las moléculas de un alo-CPH de células del injerto son captadas y procesadas por las CPA del receptor y se unen a fragmentos de péptidos que contienen aminoácidos polimorfos para su presentación por las moléculas del CPH del receptor (propio), el reconocimiento es indirecto.

explicación de esta aparente paradoja se relaciona con el hecho de que el repertorio de las especificidades de los RLT ya está sesgado para reconocer cualquier molécula del CPH, incluso antes de la selección. En otras palabras, los genes de los RLT han evolucionado para codificar una estructura proteínica que tenga afinidad intrínseca por las moléculas del CPH. Durante el desarrollo de los linfocitos T en el timo, la selección positiva permite la supervivencia de los linfocitos T con una reactividad débil con el CPH propio, pero no elimina los linfocitos T con una intensa reactividad frente a las moléculas de alo-CPH. La selección negativa en el timo elimina de forma eficiente los linfocitos T con una elevada afinidad por el CPH propio, pero una vez más no elimina necesariamente los linfocitos T que se unen intensamente a las moléculas de alo-CPH, salvo que también se unan intensamente al CPH propio. El resultado es un repertorio maduro que tiene una afinidad intrínseca por las moléculas del CPH propio, que incluye muchos linfocitos T *que se unen a moléculas de alo-CPH con afinidad elevada.* Muchos de estos linfocitos T maduros se unirán fuertemente tanto a complejos CPH propio-péptido extraño como a moléculas de alo-CPH. Por azar, algunos pueden ser linfocitos T inútiles que se unen a moléculas de alo-CPH, pero que no se unen con fuerza a complejos CPH propio-péptido extraño.

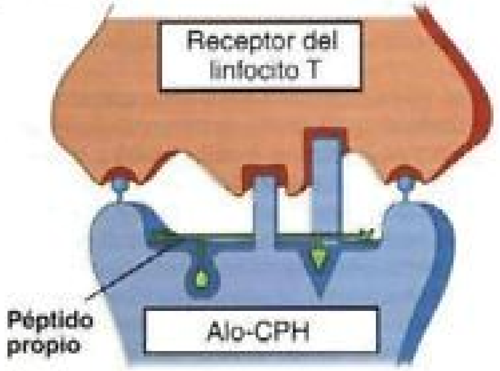
Una molécula de un alo-CPH unida a un péptido puede simular el determinante formado por una molécula del CPH propio más un péptido extraño determinado (figura 16-4). En condiciones normales, las moléculas del CPH que se expresan en las superficies celulares se encuentran unidas a péptidos. Los péptidos unidos a las moléculas del alo-CPH pueden desempeñar varias funciones importantes en el reconocimiento de tales moléculas. Es posible que los péptidos únicamente sean necesarios para estabilizar la expresión de las moléculas del alo-CPH en la superficie de la célula. Sin embargo, se ha demostrado que algunos clones de linfocitos T alorreactivos reconocen a las moléculas del alo-CPH unidas a algunos péptidos concretos, pero no a otros. Esta observación indica que el péptido contribuye a la formación del determinante reconocido por el linfocito T alorreactivo, actuando exactamente igual que los péptidos que intervienen en el reconocimiento normal de los antígenos por los linfocitos T limitados al CPH propio. Muchos de los péptidos asociados a las moléculas del alo-CPH y que intervienen en la presentación directa proceden de proteínas que son idénticas en el donante y el receptor. En otras palabras, son péptidos propios. Los mecanismos de inducción de tolerancia, descritos en capítulo 11, sólo actúan para eliminar o desactivar los linfocitos T que responden a los complejos de péptidos propios unidos a moléculas del CPH propio. Por consiguiente, los linfocitos T específicos para los péptidos propios más el alo-CPH no se eliminan del repertorio y están disponibles para responder a los aloinjertos.

Ⓐ **Normal**



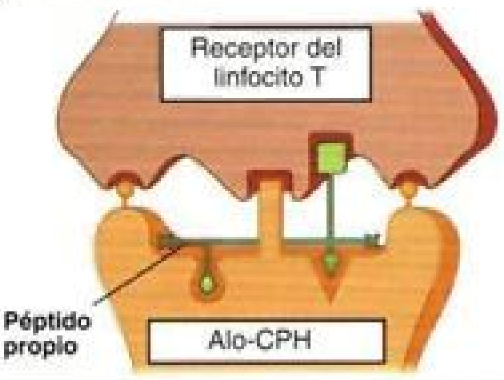
La molécula del CPH propio presenta un péptido extraño a un linfocito T preparado para reconocer complejos formados por el CPH propio y un péptido extraño

Ⓑ **Alorreconocimiento**



El linfocito T limitado al CPH propio reconoce a las moléculas del alo-CPH que poseen una estructura similar a la del complejo CPH propio-péptido extraño

Ⓒ **Alorreconocimiento**



El linfocito T limitado al CPH propio reconoce una estructura formada por una molécula de un alo-CPH y un péptido unido a ella

FIGURA 16-4 Bases moleculares del reconocimiento directo de las moléculas de alo-CPH. Puede considerarse que el reconocimiento directo de las moléculas de alo-CPH es una reacción cruzada en que un linfocito T específico para un complejo formado por una molécula del CPH propio y un péptido extraño **(A)** reconoce también a una molécula de un alo-CPH **(B, C)**. Los péptidos no polimorfos del donante, caracterizados como «péptidos propios», pueden no contribuir al alorreconocimiento **(B)** o si hacerlo **(C)**.

Hasta el 2% de los linfocitos T de un individuo puede reconocer de forma directa y responder a una molécula aislada de un CPH extraño, y esta elevada frecuencia de linfocitos T reactivos frente a moléculas de alo-CPH es una de las causas por las que los aloinjertos desencadenan respuestas inmunitarias intensas in vivo. El hecho de que cada molécula de un alo-CPH sea reconocida de manera directa por tantos RLT distintos, cada uno de ellos seleccionado para un péptido extraño diferente, puede deberse a varios factores.

- La naturaleza sumamente polimorfa del CPH supone que las moléculas de los alo-CPH diferirán de las moléculas del CPH propio en múltiples aminoácidos. Dado que muchos de los aminoácidos polimorfos se concentran en las regiones que se unen al RLT, cada uno de ellos puede contribuir a la formación de un determinante diferente capaz de ser reconocido por un clon específico de linfocitos T restringidos por CPH propio. Por tanto, cada molécula de un alo-CPH puede ser reconocida por múltiples clones de linfocitos T. En este caso, el alorreconocimiento con reacción cruzada de los linfocitos T es atribuible en su totalidad a las diferencias existentes entre las secuencias de aminoácidos del CPH propio y las moléculas del alo-CPH, y el péptido unido sólo sirve para asegurar una expresión estable de la molécula del alo-CPH.
- El producto génico del alo-CPH puede unirse a muchos péptidos distintos para producir determinantes que son reconocidos por linfocitos T responsables de distintas reacciones cruzadas. La superficie de cada alocélula contiene 10^5 o más copias de cada molécula del alo-CPH y cada una de estas moléculas puede formar un complejo con un péptido diferente. Por tanto, cualquier célula de un aloinjerto puede expresar numerosos complejos CPH-péptido, formados por péptidos distintos unidos a uno o varios alelos de las moléculas del CPH extraño. Debido a que para activar un clon concreto de linfocitos T bastan tan sólo algunos cientos de complejos CPH-péptido, una misma alocélula puede activar a muchos clones distintos de linfocitos T.
- Todas las moléculas del CPH de una alo-CPA son extrañas para el receptor y, por tanto, pueden ser reconocidas por los linfocitos T. Por otro lado, en las CPA propias, la mayoría de las moléculas del CPH contiene péptidos propios y es probable que cualquier péptido extraño ocupe sólo el 1% o menos del total de moléculas del CPH expresadas. En consecuencia, la densidad de alodeterminantes en las alo-CPA es mucho mayor que la densidad de complejos formados por CPH propio y péptidos extraños expresados en las CPA propias. La abundancia de moléculas de alo-CPH reconocibles puede inducir la activación de linfocitos T con afinidad baja por el determinante, incrementando así el número de linfocitos T capaces de responder.
- Muchos de los linfocitos T alorreactivos capaces de responder a la primera exposición a una molécula de un alo-CPH son linfocitos T de memoria que se generaron durante una exposición previa a otros antígenos extraños (p. ej., microbianos). Por tanto, a diferencia de lo que sucede durante la respuesta inicial de los linfocitos T vírgenes frente a los antígenos microbianos, la respuesta inicial a los aloantígenos depende en parte de clones de linfocitos T de memoria ya expandidos.

Debido a la elevada frecuencia de linfocitos T alorreactivos, las respuestas primarias a los aloantígenos son las únicas respuestas primarias que pueden detectarse con facilidad *in vitro*.

Presentación indirecta de los aloantígenos

Las moléculas de los alo-CPH pueden ser procesadas y presentadas por las CPA del receptor que penetran en el injerto y las moléculas del CPH procesadas son reconocidas por los linfocitos T como antígenos proteínicos extraños convencionales (véase figura 16-3). Como la estructura de las moléculas del alo-CPH es distinta de la del huésped, pueden procesarse y presentarse al igual que cualquier otro antígeno proteínico ajeno, con generación de péptidos extraños que se asocian a las moléculas del CPH propio en la superficie de las CPA del receptor. La presentación indirecta puede provocar un alorreconocimiento por parte de los linfocitos T CD4⁺, ya que las CPA del huésped adquieren el aloantígeno principalmente por medio de vesículas endosómicas (es decir, como consecuencia de la fagocitosis), por lo que es presentado por las moléculas de la clase II del CPH. Algunos antígenos de las células del injerto fagocitadas parecen introducirse en la vía de presentación de antígenos de la clase I del CPH y son objeto de un reconocimiento indirecto por linfocitos T CD8⁺. Dado que las moléculas del CPH son las proteínas más polimorfas del genoma, cada molécula del alo-CPH puede dar lugar a múltiples péptidos extraños, cada uno de los cuales será reconocido por linfocitos T distintos.

- Uno de los primeros indicios de que las respuestas de linfocitos T a las moléculas de un alo-CPH pueden desencadenarse mediante presentación indirecta fue la demostración de la presensibilización cruzada de linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8⁺ alorreactivos por CPA propias que se habían expuesto a alocélulas.
- Las pruebas de que en el rechazo del injerto interviene la presentación indirecta de moléculas del alo-CPH se obtuvieron en estudios con ratones deficientes incapaces de expresar el CPH de la clase II. Por ejemplo, los injertos de piel de ratones donantes sin CPH de la clase II podían inducir respuestas de linfocitos T CD4⁺ (es decir, limitados a la clase II) del receptor frente a aloantígenos del donante, incluidos los péptidos derivados de las moléculas del CPH de la clase II del segundo. Esto indica que son las moléculas de la clase II de las CPA del receptor las que procesan y presentan las moléculas del CPH de la clase I del donante y estimulan a los linfocitos cooperadores del receptor.
- En fechas más recientes se han obtenido pruebas en receptores de trasplantes humanos de que la presentación indirecta de los antígenos puede contribuir al rechazo tardío de los aloinjertos. Por ejemplo, los linfocitos T CD4⁺ de los receptores de aloinjertos de corazón e hígado pueden activarse *in vitro* por péptidos procedentes del CPH del donante y ser presentados por las CPA del receptor.

Pueden existir otros antígenos polimorfos distintos de las moléculas del CPH que sean diferentes en el donante y el receptor. Estos antígenos provocan reacciones de rechazo más débiles o lentas (más graduales) que las moléculas del CPH y se denominan **antígenos de histocompatibilidad secundarios.** Casi todos son proteínas procesadas y presentadas a los linfocitos T del receptor en asociación a moléculas del CPH propio existentes en la superficie de las CPA del huésped (es decir, por la vía indirecta).

Activación de los linfocitos T alorreactivos

La activación de los linfocitos T alorreactivos in vivo requiere la presentación de aloantígenos por parte de CPA procedentes del donante presentes en el injerto (presentación directa de aloantígenos) o por CPA del huésped que captan y presentan aloantígenos del injerto (presentación indirecta). La mayoría de los órganos contiene CPA residentes, tales como células dendríticas. El trasplante de estos órganos a un alorreceptor proporciona CPA que expresan moléculas del CPH del donante, además de coestimuladores. Es probable que las CPA del donante migren a los ganglios linfáticos regionales, donde las reconocen los linfocitos T del receptor que circulan por los órganos linfáticos periféricos (vía directa). Las células dendríticas del receptor pueden migrar también al injerto o los aloantígenos del injerto pueden viajar a los ganglios linfáticos para ser capturados y presentados por las CPA del receptor (vía indirecta). Los linfocitos T alorreactivos del receptor pueden activarse por las dos vías para después migrar hacia el injerto y provocar su rechazo. Los linfocitos T cooperadores CD4⁺ alorreactivos se diferencian en células efectoras productoras de citocinas que lesionan el injerto mediante reacciones parecidas a las de hipersensibilidad retardada (HSR). Los linfocitos T CD8⁺ alorreactivos activados por la vía directa se diferencian en linfocitos T citotóxicos (LTC), cuya función consiste en eliminar las células nucleadas del injerto que expresan alomoléculas del CPH de la clase I. Los LTC CD8⁺ generados a través de la vía indirecta se limitan al CPH propio, por lo que no pueden eliminar de manera directa las células extrañas del injerto. Por consiguiente, cuando la estimulación de los linfocitos T alorreactivos ocurre por la vía indirecta, es probable que el mecanismo más importante de rechazo sea la HSR mediada por linfocitos T CD4⁺ efectores que infiltran el injerto y reconocen a los aloantígenos del donante presentados por las CPA del huésped que también han llegado al injerto. Todavía no se ha aclarado la importancia relativa de las vías directa e indirecta en el rechazo de los injertos. Se afirma que los LTC CD8⁺ generados a través del reconocimiento directo de aloantígenos son más importantes en el rechazo agudo de los aloinjertos, mientras que los linfocitos T CD4⁺ efectores estimulados por la vía indirecta serían más importantes en el rechazo crónico.

La importancia de las moléculas del CPH en el rechazo de los aloinjertos tisulares se confirmó mediante estudios realizados en animales endogámicos, en los que se demostró que, para que se produzca un rechazo rápido, suele ser necesario que existan diferencias entre el CPH de la clases I o II del donante y del receptor. En la clínica, la reducción al mínimo de las diferencias entre los CPH de donante y receptor mejora la supervivencia del injerto, como se verá más adelante.

La respuesta de los linfocitos T alorreactivos a las moléculas de los CPH extraños se investigó también mediante una reacción *in vitro* denominada **reacción linfocítica mixta** (RLM). La RLM es un modelo de reconocimiento directo de las moléculas de un alo-CPH por parte de los linfocitos T y se utilizó para predecir el rechazo del injerto mediado por los linfocitos T. Los estudios de la RLM fueron de los primeros en confirmar la participación de las moléculas del CPH de las clases I y II en la activación de poblaciones distintas de linfocitos T (CD8⁺ y CD4⁺, respectivamente).

- La RLM se desencadena cultivando leucocitos mononucleares (entre los que figuran linfocitos T, B y NK, fagocitos mononucleares y células dendríticas) procedentes de un individuo junto con leucocitos mononucleares de otro individuo. En el ser humano, estas células se aíslan de la sangre periférica; en el ratón o la rata, los leucocitos mononucleares suelen purificarse a partir del bazo o los ganglios linfáticos. Si los alelos de los genes del CPH son distintos en los dos individuos, una gran proporción de las células mononucleares proliferará durante un período de 4 a 7 días. Esta respuesta proliferativa se denomina alo-RLM (figura 16-5). En este experimento, las células de cada donante reaccionan y proliferan contra las del otro, lo que da lugar a una RLM bidireccional. Para simplificar el análisis, antes del cultivo puede hacerse que una de las dos poblaciones leucocíticas sea incapaz de proliferar mediante radiación gamma o el antimitótico mitomicina C. En esta RLM unidireccional, las células tratadas actúan sólo como estimuladoras y las no tratadas, que siguen siendo capaces de proliferar, como células de respuesta.
- Entre los linfocitos T que han respondido en la RLM, cada célula es específica únicamente para una molécula del alo-CPH y la totalidad de la población de linfocitos T activados contiene células que reconocen todas las diferencias existentes entre los CPH de las estimuladoras y las respondedoras. Sólo se formarán LTC CD8⁺ si los alelos del CPH de la clase I de las estimuladoras y las respondedoras son distintos. De igual forma, sólo se generarán linfocitos T CD4⁺ efectores si las moléculas de la clase II son diferentes.
- En una RLM, las células estimuladoras que carecen de moléculas del CPH no pueden activar a las células de respuesta. La transfección de genes del CPH a las estimuladoras las hace capaces de inducir una RLM.
- Los LTC CD8⁺ producidos en una RLM sólo eliminarán las células de otros donantes si estas comparten algunos alelos de la clase I con las células estimuladoras originales. De igual forma, los linfocitos T CD4⁺ generados en la RLM sólo reconocerán a las CPA de otros donantes si tales CPA comparten alelos de la clase II con las estimuladoras. Estos experimentos demuestran que los linfocitos T alorreactivos son específicos para las moléculas del alo-CPH, así como que, en la RLM, la activación de los linfocitos T alorreactivos tiene lugar sobre todo por la vía directa.

Además del reconocimiento de aloantígenos, para la activación de los linfocitos T alorreactivos es importante la coestimulación de los linfocitos T por las moléculas B7 de las CPA.

- El rechazo de aloinjertos y la estimulación de los linfocitos T alorreactivos en una RLM pueden anularse con el uso de productos que se unen a las moléculas B7 y las bloquean. La mayoría de los estudios indican que los antagonistas B7 bloquean con mayor eficacia el rechazo agudo de aloinjertos y la activación de los linfocitos T alorreactivos a través de la vía directa. Por otro lado, y por razones desconocidas, estos productos no suelen inhibir el rechazo crónico ni la activación de los linfocitos T alorreactivos por la vía indirecta.
- La supervivencia de los aloinjertos es mayor cuando se trasplanta a ratones deficientes carentes de B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) que cuando se trasplanta a receptores normales. Sin embargo, incluso en los receptores deficientes de B7, los aloinjertos muestran signos histológicos de rechazo y terminan por fracasar a causa de un rechazo crónico.

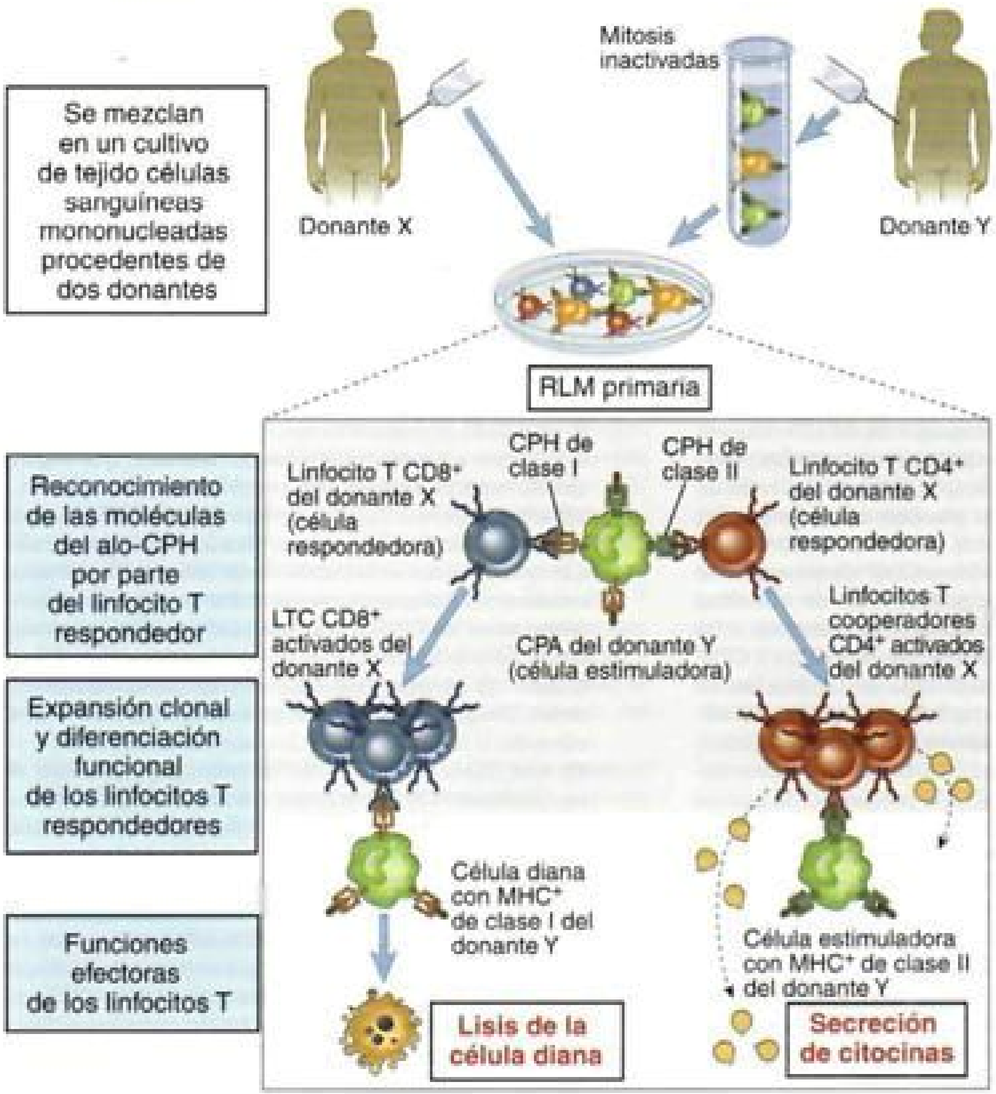

Se mezclan en un cultivo de tejido células sanguíneas mononucleadas procedentes de dos donantes
Donante X
Mitosis inactivadas
Donante Y
RLM primaria
Reconocimiento de las moléculas del alo-CPH por parte del linfocito T respondedor
Linfocito T CD8⁺ del donante X (célula respondedora)
CPH de clase I
CPH de clase II
Linfocito T CD4⁺ del donante X (célula respondedora)
CPA del donante Y (célula estimuladora)
Expansión clonal y diferenciación funcional de los linfocitos T respondedores
LTC CD8⁺ activados del donante X
Linfocitos T cooperadores CD4⁺ activados del donante X
Funciones efectoras de los linfocitos T
Célula diana con MHC⁺ de clase I del donante Y
Célula estimuladora con MHC⁺ de clase II del donante Y
Lisis de la célula diana
Secreción de citocinas

FIGURA 16-5 Reacción linfocítica mixta (RLM). En una RLM primaria unidireccional, las células estimuladoras (procedentes del donante Y) activan y estimulan la expansión de dos tipos de linfocitos T respondedores (procedentes del donante X). Los linfocitos T CD4⁺ del donante X reaccionan con las moléculas de la clase II del donante Y y los linfocitos T CD8⁺ del donante X reaccionan con las moléculas de la clase I del CPH del donante Y. Los linfocitos T CD4⁺ se diferencian en linfocitos T cooperadores secretores de citocinas y los linfocitos T CD8⁺ se diferencian en linfocitos T citotóxicos (LTC). CPA, célula presentadora de antígenos.

A diferencia de lo que ocurre con la alorreactividad de los linfocitos T, se sabe poco acerca de los mecanismos que conducen a la síntesis de aloanticuerpos frente a moléculas del CPH extraño. La síntesis de anticuerpos frente a las moléculas del CPH dependiente de los linfocitos T debe suponer el alorreconocimiento indirecto. En este caso, los linfocitos B reconocen moléculas del CPH extraño, interiorizan y procesan estas proteínas y presentan los péptidos derivados de ellas a los linfocitos T cooperadores que fueron activados previamente por los mismos péptidos presentados por las células dendríticas. Por tanto, tanto las células dendríticas como los linfocitos B procesan y presentan la proteína de CPH alógeno a los linfocitos T del huésped, y los linfocitos T cooperadores reconocen «indirectamente» las moléculas de CPH extraño presentadas por las CPA del huésped. Por supuesto, esta secuencia de fenómenos es la misma que la de cualquier respuesta de los linfocitos B frente a antígenos proteínicos extraños (véase capítulo 10).

Muchos de los temas planteados en las discusiones sobre alorreactividad y rechazo de injertos están relacionados también con las interacciones maternofetales. El feto expresa moléculas del CPH paterno, por lo que es semialógeno para la madre. Sin embargo, el sistema inmunitario materno no lo rechaza. Para explicar esta falta de rechazo se han propuesto numerosos mecanismos, aunque por el momento se ignora cuál de ellos es el más importante (cuadro 16-1).

MECANISMOS EFECTORES DEL RECHAZO DE ALOINJERTOS

Hasta ahora se han descrito las bases moleculares del reconocimiento de aloantígenos y las células que intervienen en el reconocimiento y la respuesta a los aloinjertos. Ahora se analizarán los mecanismos efectores utilizados por el sistema inmunitario para rechazar los aloinjertos. En distintos modelos experimentales animales y en trasplantes clínicos, intervienen tanto linfocitos CD4⁺ o CD8⁺ alorreactivos como aloanticuerpos en el rechazo de los aloinjertos. Estos distintos efectores inmunitarios provocan el rechazo del injerto por mecanismos diferentes.

Por razones históricas, el rechazo de injertos se clasifica según sus características histopatológicas o la evolución temporal del rechazo tras el trasplante, más que por los

Cuadro 16-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: RESPUESTAS INMUNITARIAS A UN FETO ALÓGENO

Los fetos de los mamíferos, salvo en casos en los que la madre y el padre son singenos, expresan antígenos heredados del padre que son alógenos para la madre. En esencia, el feto es un aloinjerto natural. Sin embargo, la madre no rechaza al feto. Es evidente que durante el embarazo la madre está expuesta a los antígenos fetales, pues es fácil detectar anticuerpos maternos frente a las moléculas del CPH del padre. Es probable que en la protección del feto frente al sistema inmunitario materno intervengan varios mecanismos, entre los que se encuentran características moleculares especiales y de barrera de la placenta y una inmunodepresión local.

Varias observaciones experimentales indican que la localización anatómica del feto es un factor esencial en la ausencia de rechazo. Por ejemplo, los animales gestantes pueden reconocer y rechazar aloinjertos, singenos para el feto, situados *en localizaciones extrauterinas sin que ello suponga* peligro para la supervivencia del feto. Blastocistos fetales totalmente alógenos sin genes maternos pueden desarrollarse de manera satisfactoria en una hembra gestante o seudogestante. Por tanto, no se precisan genes específicos maternos ni paternos para la supervivencia del feto. La hiperinmunización de la madre con células que comparten antígenos paternos no altera el crecimiento placentario ni fetal.

La falta de rechazo del feto ha centrado la atención en la región del contacto físico entre la madre y el feto. Los tejidos fetales de la placenta que establecen un contacto más íntimo con la madre son el trofoblasto vascular fetal, expuesto a la sangre materna para el intercambio de nutrientes, y el trofoblasto del lugar de implantación, que infiltra de manera difusa el revestimiento uterino (decidua) para anclar la placenta.

Una explicación sencilla de la supervivencia del feto es que las células trofoblásticas no expresen las moléculas del CPH del padre y, de hecho, por el momento no se han detectado moléculas de la clase II en el trofoblasto. En el ratón, las células del trofoblasto de implantación, pero no del trofoblasto vascular, expresan moléculas de la clase I paternas. En el ser humano, la situación puede ser más compleja, ya que las células del trofoblasto sólo expresan una molécula no polimorfa de la clase IB denominada HLA-G, que puede participar en la protección de las células trofoblásticas frente a la lisis mediada por los linfocitos NK maternos. El tipo principal de linfocitos existente en los lugares de implantación consiste en un subgrupo especializado de linfocitos NK denominados linfocitos NK uterinos, cuya síntesis de IFN-γ es esencial para el desarrollo de la decidua. No se conocen los factores que estimulan estos linfocitos NK uterinos ni su función en las respuestas maternas a los aloantígenos fetales. Incluso aunque las células del trofoblasto expresen moléculas del CPH clásico, es posible que no posean moléculas coestimuladoras y que, por tanto, no actúen como células presentadoras de antígenos.

Una segunda explicación de la falta de rechazo es que la decidua uterina sea un lugar **con privilegio inmunitario.** Estas localizaciones anatómicas son tejidos en los que no suelen ocurrir respuestas inmunitarias, como sucede con el encéfalo, el ojo y el testículo. Diversos factores pueden contribuir al privilegio inmunitario. Por ejemplo, la vascularización encefálica limita el acceso de los linfocitos al tejido nervioso, mientras que la cámara anterior del ojo puede contener concentraciones elevadas de citocinas inmunodepresoras, tales como el factor transformador del crecimiento beta (TGF-β). La observación de que la decidua de la ratona es muy sensible a las infecciones por *Listeria monocytogenes* y que no puede mantener una respuesta de hipersensibilidad retardada respalda la idea del privilegio inmunitario. Evidentemente, la clave del privilegio inmunitario no puede ser una simple barrera *anatómica, ya que la sangre materna* establece un amplio contacto con el trofoblasto. Es más probable que esta barrera se deba a una inhibición funcional. Las células deciduales cultivadas inhiben de manera directa las funciones de los macrófagos y de los linfocitos T, quizá mediante la producción de citocinas inhibidoras del tipo del TGF-β. Algunas de estas células deciduales inhibidoras pueden ser linfocitos T reguladores residentes, aunque las pruebas que apoyan esta idea son limitadas. Ciertos experimentos revelan que en la interfase materno-fetal se sintetizan citocinas T_H2 responsables de la supresión local de las respuestas T_H1 a los antígenos fetales. Sin embargo, el hecho de que los ratones bloqueados para IL-4 e IL-10 puedan tener gestaciones normales no confirma esta hipótesis. También hay datos de que el feto contiene abundantes linfocitos T reguladores, aunque no está claro su significado.

Existen indicios de que las respuestas inmunitarias frente al feto pueden estar reguladas por las concentraciones locales de triptófano de la decidua. La enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) cataboliza el triptófano y el fármaco inhibidor de la IDO 1-metil-triptófano provoca abortos en el ratón por un mecanismo dependiente de los linfocitos T. Estas observaciones han planteado la hipótesis de que las respuestas de linfocitos T frente al feto se bloquean porque, en condiciones normales, las concentraciones locales de triptófano de la decidua se mantendrían por debajo del umbral necesario para la activación de los linfocitos T.

Además, tanto el trofoblasto como la decidua pueden ser relativamente resistentes a la lesión mediada por el complemento gracias a que expresan concentraciones elevadas de un inhibidor de C3 y C4 denominado Crry. Los embriones que carecen de Crry mueren antes de nacer y muestran signos de activación del complemento en las células del trofoblasto. Por tanto, este inhibidor puede bloquear la lesión causada por los anticuerpos maternos a través de la vía clásica de activación del complemento.

mecanismos inmunitarios efectores. A partir de la experiencia acumulada con los trasplantes renales, los patrones histopatológicos reciben los calificativos de hiperagudo, agudo y crónico (figura 16-6).

Rechazo hiperagudo

El rechazo hiperagudo se caracteriza por una oclusión trombótica de la vasculatura del injerto que comienza al cabo de minutos a horas después de la anastomosis entre los vasos del receptor y los del injerto y que se debe a la existencia previa en la circulación del huésped de anticuerpos que se unen a los antígenos endoteliales del donante (figura 16-7). La unión de los anticuerpos al endotelio activa el complemento y este, junto con los anticuerpos, provoca un conjunto de alteraciones en el endotelio del injerto que facilitan la trombosis endovascular. La activación del complemento origina una lesión de las células endoteliales y la exposición de las proteínas de la membrana basal subendotelial, con la consiguiente activación de las plaquetas. La estimulación de las

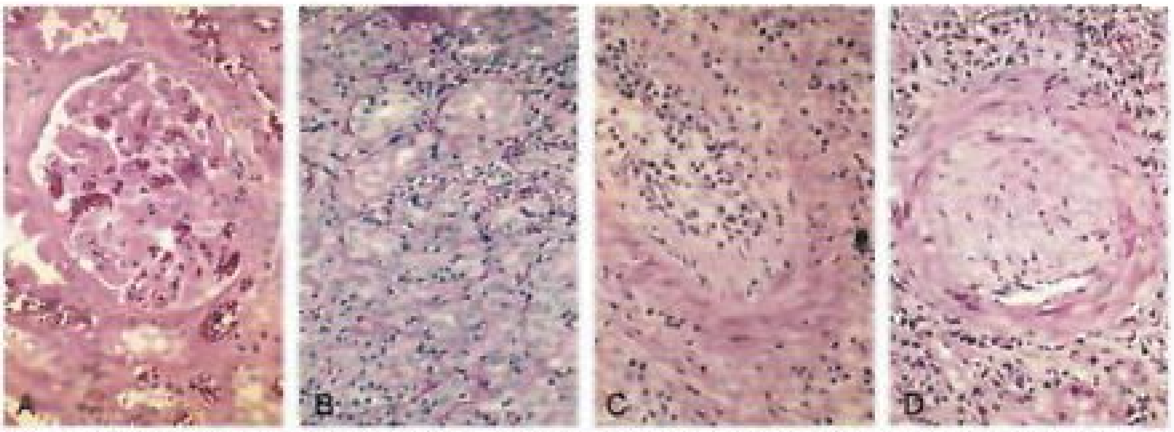


FIGURA 16-6 Características histopatológicas de las distintas formas de rechazo de injertos. A. Rechazo hiperagudo de un aloinjerto renal con lesión endotelial, trombos plaquetarios y trombina e infiltración inicial por neutrófilos de un glomérulo. **B.** Rechazo agudo de un riñón con células inflamatorias en el intersticio y entre las células epiteliales de los túbulos. **C.** Rechazo agudo de un aloinjerto renal con reacción inflamatoria destructiva de la capa endotelial de una arteria. **D.** Rechazo crónico de un aloinjerto renal con arteriosclerosis del injerto. La luz vascular se ha sustituido por células musculares lisas y tejido conjuntivo de la íntima vascular. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston.)

células endoteliales hace que secreten formas de factor von Willebrand de masa molecular alta que intervienen en la adhesión y agregación plaquetarias. Tanto las células endoteliales como las plaquetas experimentan una vesiculación de la membrana que conduce a la salida de partículas de lípidos que favorecen la coagulación. Las células endoteliales pierden los proteoglucanos de sulfato de heparano de su superficie que, en condiciones normales, actúan junto con la antitrombina III para inhibir la coagulación. Todos estos procesos contribuyen a la trombosis y la oclusión vascular (véase figura 16-6A), con la consiguiente lesión isquémica irreversible del órgano trasplantado.

En los primeros trasplantes, el rechazo hiperagudo se debía a aloanticuerpos IgM preexistentes que se encontraban en concentraciones elevadas antes de la intervención. Se creía que estos «anticuerpos naturales» aparecían en respuesta a hidratos de carbono antigénicos expresados por las bacterias que colonizan habitualmente el intestino. Los ejemplos mejor conocidos de estos aloanticuerpos son los dirigidos contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO expresados en los eritrocitos (cuadro 16-2). Los antígenos ABO se expresan también en las células del endotelio vascular. En la actualidad, el rechazo hiperagudo por anticuerpos anti-ABO ha dejado de ser un problema clínico, porque, tanto donantes como receptores, se seleccionan para que tengan el mismo tipo ABO. Sin embargo, y como se verá más adelante, el rechazo hiperagudo causado por anticuerpos naturales es el obstáculo más importante para realizar xenoinjertos y limita el uso de órganos de animales para trasplante humano.

Hoy en día, el rechazo hiperagudo de aloinjertos, cuando aparece, suele deberse a anticuerpos IgG dirigidos contra aloantígenos proteínicos, tales como moléculas del CPH, o contra aloantígenos peor definidos expresados por las células de los endotelios vasculares. En general, estos anticuerpos se deben a alguna exposición previa a aloantígenos durante transfusiones sanguíneas, trasplantes anteriores o embarazos múltiples. Cuando el título de estos anticuerpos alorreactivos es bajo, el rechazo hiperagudo puede desarrollarse de forma lenta, a lo largo de varios días, en cuyo caso se recurre a veces al nombre de rechazo acelerado del aloinjerto, ya que comienza antes que el rechazo agudo típico. Como se expondrá más adelante en capítulo, para evitar el rechazo hiperagudo se efectúa un estudio sistemático previo de todos los pacientes que necesitan aloinjertos, con objeto de detectar la presencia de anticuerpos capaces de unirse a las células del posible órgano donante.

Rechazo agudo

El rechazo agudo es un proceso de lesión vascular y parenquimatosa en el que intervienen los linfocitos T y los anticuerpos y que suele iniciarse después de la primera semana del trasplante. Los linfocitos T efectores y los anticuerpos que intervienen en el rechazo agudo se desarrollan a lo largo de algunos días o semanas después del trasplante, lo que justifica el intervalo libre hasta la aparición del rechazo agudo.

Los linfocitos T desempeñan una función esencial en el rechazo agudo debida a su capacidad de respuesta a los aloantígenos, entre los que figuran las moléculas del CPH existentes en las células endoteliales y parenquimatosas (véase figura 16-7B). Los linfocitos T activados producen la lisis directa de las células del injerto o secretan citocinas que atraen y activan a células inflamatorias que, a su vez, lesionan al injerto. En los injertos vascularizados, por ejemplo, los de riñón, las células endoteliales son las primeras dianas del rechazo agudo. La endotelitis microvascular es un hallazgo inicial frecuente en los episodios de rechazo agudo. En las primeras etapas del rechazo agudo se produce también una endotelitis o arteritis de la íntima de las arterias de mediano calibre, que es un signo de rechazo grave y que, si no se trata, suele provocar la insuficiencia aguda del injerto.

Los linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ pueden contribuir al rechazo agudo. Varios conjuntos de datos indican que el reconocimiento y la eliminación de las células del injerto por los LTC CD8$^+$ alorreactivos es un mecanismo importante de rechazo agudo.

- Los infiltrados celulares existentes en los injertos que presentan un rechazo celular agudo (véase figura 16-6B) tie-

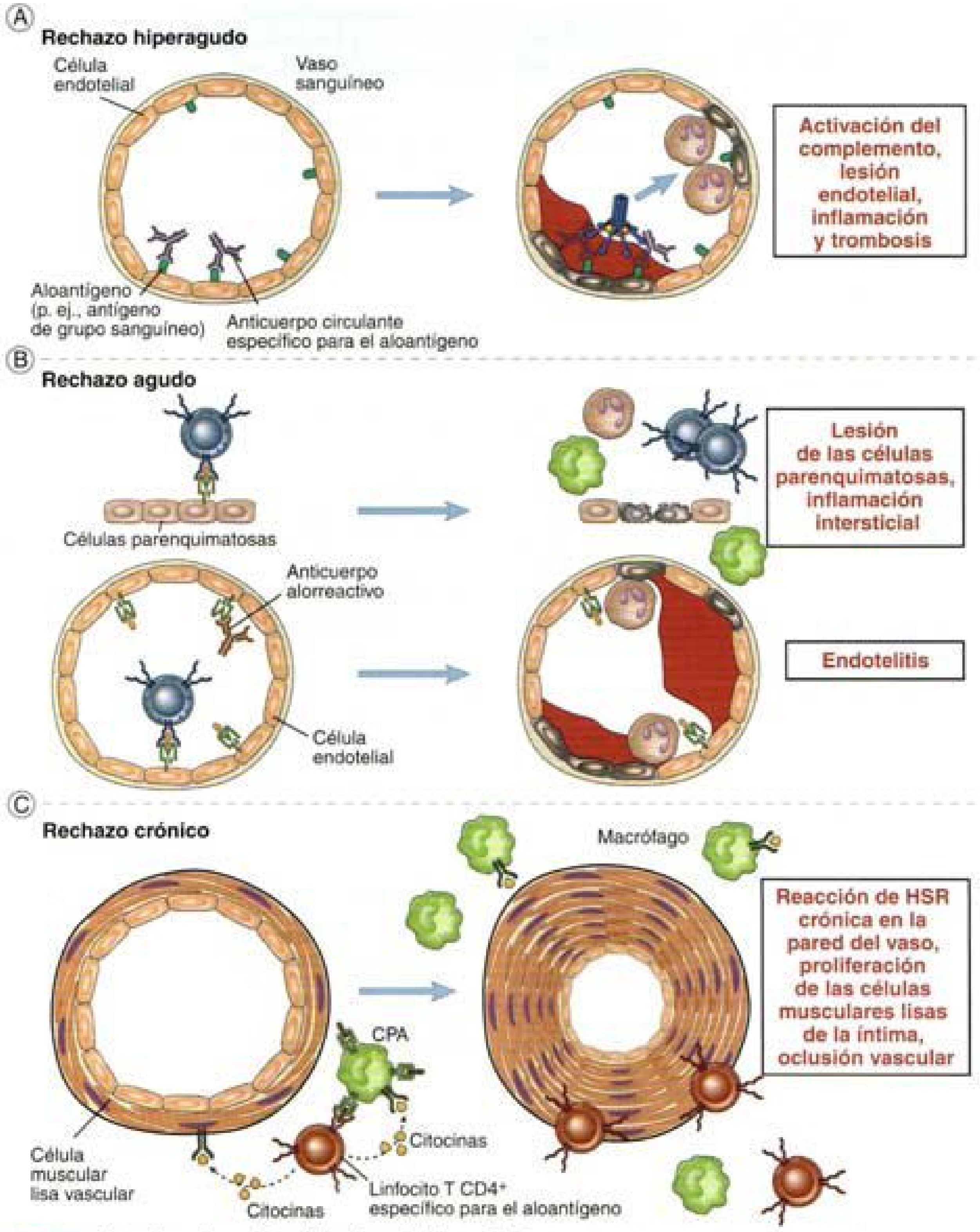

A
Rechazo hiperagudo
Célula endotelial
Vaso sanguíneo
Aloantígeno (p. ej., antígeno de grupo sanguíneo)
Anticuerpo circulante específico para el aloantígeno
Activación del complemento, lesión endotelial, inflamación y trombosis
B
Rechazo agudo
Células parenquimatosas
Lesión de las células parenquimatosas, inflamación intersticial
Anticuerpo alorreactivo
Célula endotelial
Endotelitis
C
Rechazo crónico
Macrófago
Reacción de HSR crónica en la pared del vaso, proliferación de las células musculares lisas de la íntima, oclusión vascular
CPA
Citocinas
Célula muscular lisa vascular
Citocinas
Linfocito T CD4⁺ específico para el aloantígeno

FIGURA 16-7 Mecanismos inmunitarios del rechazo de injertos. A. En el rechazo hiperagudo, los anticuerpos preformados reaccionan con el endotelio vascular, activan el complemento y desencadenan una trombosis intravascular rápida con necrosis de la pared vascular. **B.** En el rechazo agudo, los linfocitos T CD8⁺ reaccionan con aloantígenos de las células endoteliales y parenquimatosas, a las que lesionan. Los anticuerpos alorreactivos formados tras la implantación del injerto también pueden contribuir a la lesión vascular. **C.** En el rechazo crónico con arteriosclerosis del injerto, la lesión de la pared vascular induce la proliferación de las células musculares lisas de la íntima con oclusión de la luz. Esta lesión puede deberse a una reacción de hipersensibilidad retardada (HSR) frente a aloantígenos de la pared vascular.

Cuadro 16-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: ANTÍGENOS DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS ABO Y RH

El primer alosistema descrito en los mamíferos fue una familia de antígenos de superficie de los eritrocitos denominado ABO, que son las dianas de las reacciones transfusionales (véase el texto). Los antígenos de este sistema son glucoesfingolípidos de la superficie celular. Todas las personas normales sintetizan un glucano central común denominado antígeno O, que se une a un esfingolípido. La mayoría posee una fucosiltransferasa que añade una molécula de fucosa en forma de una cadena lateral al antígeno O, formando así un glucano fucosilado denominado antígeno H. (A veces, el conjunto del sistema antigénico se denomina ABH en lugar de ABO.) Un solo gen situado en el cromosoma 9 codifica una enzima glucosiltransferasa que modifica al antígeno H. Existen tres variantes alélicas de este gen. El producto génico del alelo O no posee actividad enzimática. La enzima codificada por el alelo A transfiere un residuo de N-acetilgalactosamina terminal y el producto génico del alelo B transfiere galactosa terminal. Las personas homocigóticas para el alelo O no pueden unir azúcares terminales al antígeno H, por lo que sólo expresan este. Por otro lado, las personas que presentan un alelo A (homocigotos AA, heterocigotos AO y heterocigotos AB) forman el antígeno A añadiendo una N-acetilgalactosamina terminal a algunos de sus antígenos H. De igual forma, las personas que expresan un alelo B (homocigotos BB, heterocigotos BO y heterocigotos AB) forman el antígeno B añadiendo una galactosa terminal a algunos antígenos H. Los heterocigotos AB forman antígenos tanto A como B a partir de algunos de sus antígenos H. La terminología se ha simplificado, de forma que se dice que las personas OO son de tipo sanguíneo O, las AA y AO son de tipo A, las BB y BO son de tipo B y las AB son de tipo AB. Las mutaciones de los genes que codifican la fucosiltransferasa que produce el antígeno H son raras; las personas homocigóticas para una de estas mutaciones no pueden producir antígenos H, A ni B. Estos individuos elaboran anticuerpos frente a los antígenos H, A y B y no pueden recibir sangre de los tipos O, A, B o AB.

El mismo glucoesfingolípido que transporta los determinantes ABO puede ser modificado por otra glucosil-transferasa y generar antígenos de grupos sanguíneos secundarios, causantes de reacciones transfusionales más leves que las provocadas por los antígenos ABO. Por ejemplo, varias fucosil-transferasas pueden catalizar la adición de fucosas en otras posiciones de la cadena lateral, lo que se traduce en epítopos del sistema del antígeno Lewis. Recientemente, los antígenos Lewis han sido objeto de una gran atención por parte de los inmunólogos, ya que sus grupos hidrocarbonados actúan como ligandos para las selectinas E y P.

Los antígenos Rhesus (Rh), así denominados por la especie de simios en que se identificaron por primera vez, constituyen otro grupo sanguíneo antigénico con importacia clínica. Los antígenos Rh son proteínas de la superficie celular, hidrófobas y no glucosiladas, que se encuentran en las membranas de los eritrocitos y que tienen una estructura análoga a la de otras glucoproteínas de la membrana eritrocítica con funciones de transporte. Las proteínas Rh están codificadas por dos genes íntimamente relacionados y sumamente homólogos, pero sólo uno de ellos, el denominado RhD, suele tenerse en cuenta para la tipificación clínica de la sangre. Esto se debe a que hasta el 15% de la población presenta una deleción u otras alteraciones de ese alelo. Estas personas, denominadas Rh negativas, no toleran al antígeno RhD y elaboran anticuerpos frente a él cuando se ven expuestas a células sanguíneas Rh positivas. La importancia clínica de los anticuerpos anti-Rh se expone en el texto.

nen una notable proporción de LTC $CD8^+$ específicos para los aloantígenos del injerto.

- La presencia de LTC en las muestras de biopsias de injertos renales, demostrados mediante análisis sensibles de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa para los ARN que codifican genes específicos de los LTC (p. ej., perforina y granzima B), es un indicador específico y sensible del rechazo agudo clínico.
- Los LTC $CD8^+$ alorreactivos pueden utilizarse para transferir de forma adoptiva un rechazo celular agudo de un injerto.
- La destrucción de las alocélulas en un injerto es un proceso sumamente específico, una característica esencial de la destrucción por LTC. La mejor prueba de esta especificidad se obtuvo en experimentos con injertos cutáneos en ratones, usando injertos quiméricos que contenían dos poblaciones celulares distintas, una isógena con el huésped y otra alógena. Cuando se trasplantan estos injertos, las alocélulas se eliminan sin que las isocélulas «espectadoras» experimenten agresión alguna.

Los linfocitos T $CD4^+$ pueden tener una participación importante en el rechazo agudo mediante la secreción de citocinas y la inducción de reacciones de tipo HSR en los injertos y existen algunas pruebas según las cuales estos linfocitos serían suficientes para provocar un rechazo agudo.

- En los ratones deficientes que carecen de linfocitos T $CD8^+$ o de perforina se producen rechazos agudos de aloinjertos, lo que indica la existencia de otro efecto que contribuye a este rechazo.
- La transferencia adoptiva de linfocitos T $CD4^+$ alorreactivos a ratones puede originar el rechazo de un aloinjerto.

También los anticuerpos pueden intervenir en el rechazo agudo, cuando en el receptor de un injerto se desarrolla una respuesta inmunitaria a antígenos de las paredes vasculares y los anticuerpos producidos se unen a dichas paredes y activan el complemento. El patrón histológico de esta forma de rechazo agudo es el de una necrosis transmural de las paredes vasculares del injerto, con una inflamación aguda (véase figura 16-6C) distinta de la oclusión trombótica, sin la necrosis de la pared vascular típica del rechazo hiperagudo. La identificación inmunohistoquímica del fragmento del complemento C4d en los capilares de los aloinjertos renales se utiliza clínicamente como indicador de activación de la vía clásica del complemento y rechazo humoral.

Vasculopatía del injerto y rechazo crónico

Los injertos vascularizados que sobreviven más de 6 meses desarrollan lentamente una oclusión arterial como consecuencia de la proliferación de las células musculares lisas

de la íntima, y finalmente se produce pérdida del órgano por lesión isquémica. Las alteraciones arteriales se denominan vasculopatía del injerto o arterioesclerosis acelerada del injerto (véase figura 16-6D). La vasculopatía del injerto se ve con frecuencia en los aloinjertos cardíacos y renales que han fracasado, y puede aparecer en cualquier trasplante de un órgano vascularizado en los 6 a 12 meses siguientes al trasplante. Es probable que la patogenia de las lesiones suponga una combinación de procesos que incluye una respuesta del vaso a la lesión producida por la isquemia perioperatoria y episodios de rechazo agudo, junto con una reacción crónica de tipo de HSR de los linfocitos del receptor frente a los aloantígenos del donante en el vaso del injerto. La acumulación de células musculares lisas en la íntima arterial del injerto parece estimulada por factores de crecimiento y quimiocinas secretados por células endoteliales, células musculares lisas y macrófagos en respuesta al interferón-γ (IFN-γ) y el factor de necrosis tumoral (TNF) sintetizados por los linfocitos T alorreactivos (véase figura 16-7C).

- Se han utilizado ratones carentes de distintos componentes del sistema inmunitario adaptativo como receptores de injertos, y se ha observado que la resistencia del injerto al desarrollo de la arteriosclerosis es variable. Por ejemplo, los receptores sin interferón gamma (IFN-γ) no presentan arteriosclerosis del injerto, un fenómeno compatible con la hipótesis de la participación de la HSR en el desarrollo de esta lesión. Otros estudios con ratones deficientes indican que los linfocitos T CD4$^+$ y los linfocitos B son más importantes que los linfocitos T CD8$^+$ en la aparición de la arteriosclerosis del injerto.

A medida que avanzan las lesiones de la arterioesclerosis del injerto, hay reducción del flujo sanguíneo hacia el parénquima del injerto, y el parénquima es sustituido lentamente por tejido fibroso no funcionante. Además, la fibrosis en los injertos más antiguos puede reflejar también el resultado final de la lesión parenquimatosa producida por episodios de rechazo agudo. En la fibrosis del injerto se ha implicado a varios factores de crecimiento y citocinas, como el factor de crecimiento fibroblástico, el factor transformador del crecimiento-β (TGF-β) y la interleucina-13 (IL-13). Con frecuencia el proceso de fibrosis del injerto se denomina **rechazo crónico**. Como ha mejorado el tratamiento para controlar el rechazo agudo, la vasculopatía del injerto y el rechazo crónico se han convertido en las principales causas de pérdida del aloinjerto.

El rechazo crónico de distintos órganos trasplantados se asocia a alteraciones anatomopatológicas peculiares. Los trasplantes de pulmón con rechazo crónico muestran un engrosamiento de las vías respiratorias de pequeño calibre (bronquiolitis obliterante), mientras que los hígados presentan vías biliares fibrosadas y no funcionantes (síndrome de la vía biliar evanescente).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL RECHAZO DE ALOINJERTOS

Cuando el funcionamiento del sistema inmunitario del receptor de un aloinjerto es normal, el trasplante acabará, de manera casi invariable, en una u otra forma de rechazo. Las estrategias utilizadas en la práctica clínica y en los modelos experimentales para evitar o retrasar el rechazo consisten en la inmunodepresión general y la reducción al mínimo de la intensidad de la alorreacción específica. Un objetivo importante en relación con los trasplantes radica en inducir una tolerancia específica para el donante, lo que permitiría la supervivencia del injerto sin inmunodepresión farmacológica.

Inmunodepresión para evitar o tratar el rechazo de aloinjertos

La inmunodepresión es el método más importante para prevenir y tratar el rechazo de los trasplantes. Para ello se suelen utilizar varias técnicas (tabla 16-1).

El tratamiento más importante del rechazo de los injertos consiste en la administración de fármacos inmunodepresores que inhiben o eliminan los linfocitos T. Los principales inmunodepresores que se utilizan actualmente en la práctica clínica son los inhibidores de la calcineurina, como ciclosporina y FK-506 (tacrolimús). Su principal acción sobre los linfocitos T consiste en inhibir la transcripción de determinados genes, en especial los que codifican ciertas citocinas, como interleucina (IL)-2. Ciclosporina tiene una gran afinidad por una proteína celular ubicua denominada

Tabla 16-1. Métodos de inmunodepresión que se utilizan en la práctica clínica

Fármaco	Mecanismo de acción
Ciclosporina y FK-506	Bloqueo de la síntesis de citocinas por los linfocitos T mediante la inhibición de la activación del factor de transcripción NFAT
Azatioprina	Bloqueo de la proliferación de los precursores linfocíticos
Micofenolato mofetilo	Bloqueo de la proliferación de los linfocitos mediante la inhibición de la síntesis de nucleótidos con guanina en los linfocitos
Rapamicina	Bloqueo de la proliferación de los linfocitos mediante la inhibición de la transducción de señales de la IL-2
Corticoesteroides	Reducción de la inflamación mediante la inhibición de la secreción de citocinas por los macrófagos
Anticuerpo monoclonal anti-CD3	Reducción de linfocitos T mediante la unión a CD3 y favoreciendo la fagocitosis o la lisis mediada por el complemento (se utiliza para tratar el rechazo agudo)
Anticuerpo antirreceptor de la IL-2 (CD25)	Inhibición de la proliferación de los linfocitos T mediante el bloqueo de la unión de la IL-2 y reducción de los linfocitos T activados que expresan CD25
CTLA-4-Ig	Inhibición de la activación de los linfocitos T mediante el bloqueo de la unión del coestimulador B7 a CD28 de los linfocitos T; en estudios clínicos
Antiligando de CD40	Inhibición de la activación de los macrófagos y del endotelio mediante el bloqueo de la unión del ligando de CD40 de los linfocitos T a CD40; en estudios clínicos

ciclofilina, a la que se une. Como se expuso en capítulo 9, el complejo formado por ciclosporina y ciclofilina se fija e inhibe la actividad enzimática de la proteína fosfatasa calcineurina activada por calcio/calmodulina. Dado que la función de la calcineurina activada por calcio/calmodulina es necesaria para la activación del factor de transcripción NFAT (*nuclear factor of activated T cells*, factor nuclear de los linfocitos T activados), ciclosporina bloquea la activación del NFAT y la transcripción de IL-2 y otros genes de citocinas. El resultado final es que ciclosporina bloquea el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T dependientes de la IL-2. FK-506 es un macrólido lactónico sintetizado por una bacteria que actúa como ciclosporina. FK-506 y la proteína a la que se une (denominada FKBP) comparten con el complejo ciclosporina-ciclofilina la capacidad de unirse a la calcineurina e inhibir su actividad.

La introducción de ciclosporina en la práctica clínica inició la era moderna de los trasplantes. Antes de que comenzara a utilizarse, la mayoría de corazones e hígados trasplantados fracasaba. En la actualidad, gran parte de estos aloinjertos sobreviven más de 5 años (figura 16-8). Sin embargo, ciclosporina no es una panacea en el trasplante. Las concentraciones farmacológicas necesarias para lograr una inmunodepresión óptima producen lesiones renales y algunos episodios de rechazo no responden a la administración del fármaco. FK-506 se utiliza principalmente en los receptores de trasplantes hepáticos y en caso de rechazo de aloinjertos renales no controlados de manera adecuada con ciclosporina.

Otra clase de inmunodepresores que se utilizan con frecuencia para controlar el rechazo del aloinjertos son los inhibidores de la enzima celular denominada diana de rapamicina en mamíferos (mTOR). El primer fármaco de esta clase que se descubrió es **rapamicina**, cuyo efecto principal consiste en inhibir la proliferación de los linfocitos T. Al igual que FK-506, rapamicina se une a FKBP, pero el complejo así formado no inhibe la calcineurina, sino que se fija a mTOR, una proteína cinasa de serina/treonina necesaria para la síntesis de proteínas que favorecen la proliferación celular. La interacción del complejo rapamicina-FKPB con mTOR inhibe la función de mTOR y de esta forma bloquea la proliferación celular. Las combinaciones de ciclosporina (que bloquea la síntesis de IL-2) y rapamicina (que bloquea la proliferación inducida por IL-2) son inhibidoras potentes de las respuestas de linfocitos T. Además de rapamicina, se han obtenido otros inhibidores de mTOR para la inmunodepresión de receptores de aloinjertos y para el tratamiento antineoplásico.

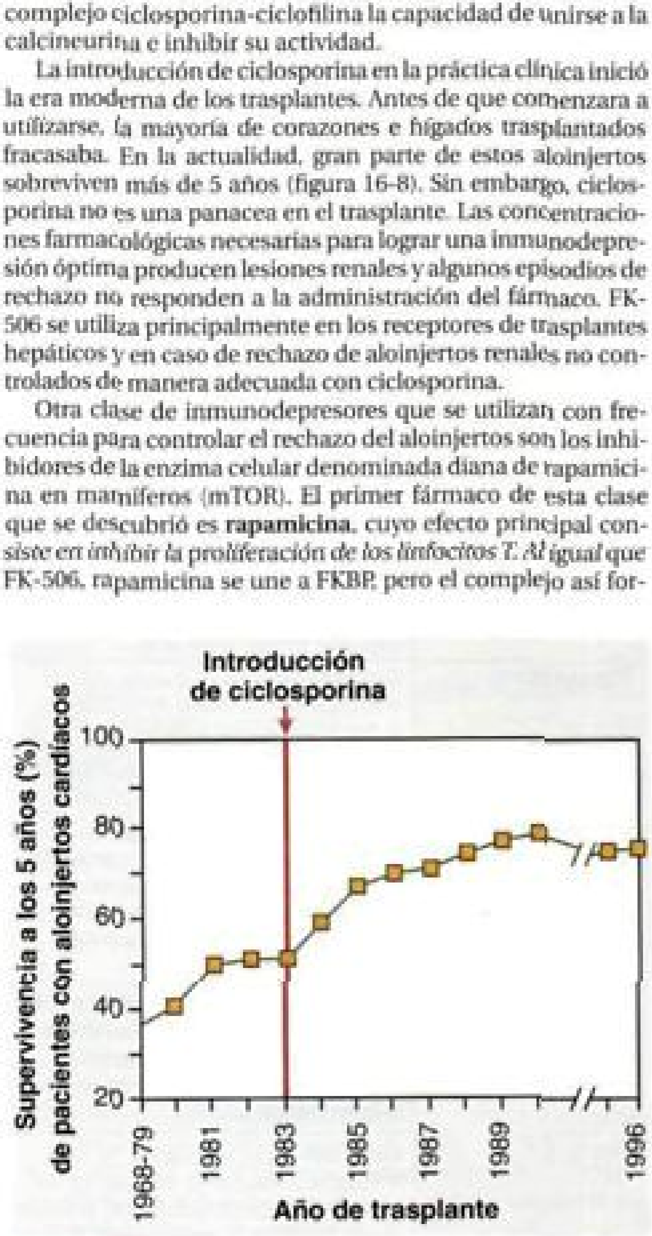


FIGURA 16-8 Influencia de ciclosporina en la supervivencia del injerto. La supervivencia a los cinco años de pacientes receptores de aloinjertos cardíacos aumentó de forma significativa tras la introducción de ciclosporina en 1983. (Datos tomados de Transplant Patient DataSource, United Network for Organ Sharing, Richmond, Va. Obtenido el 16 de febrero de 2000 en la World Wide Web: http://207.239.150.13/tpd/.)

Para tratar el rechazo de los injertos también se utilizan toxinas metabólicas que eliminan los linfocitos T proliferantes. Estos fármacos inhiben la maduración de los linfocitos a partir de sus precursores inmaduros y, además, destruyen los linfocitos T maduros que proliferan estimulados por los aloantígenos. El primer fármaco de este tipo obtenido para la prevención y el tratamiento del rechazo fue azatioprina, que aún se sigue empleando, aunque es tóxica para los precursores de los leucocitos de la médula ósea y para los enterocitos intestinales. El fármaco más reciente y más utilizado de esta clase es **micofenolato de mofetil (MMF)**, que se metaboliza a ácido micofenólico, un compuesto que bloquea una isoforma de la inosina monofosfato deshidrogenasa específica de los linfocitos, una enzima necesaria para la síntesis *de novo* de los nucleótidos con guanina. Dado que MMF inhibe selectivamente la isoforma específica de los linfocitos de esta enzima, sus efectos tóxicos son relativamente escasos; en la actualidad se usa de manera sistemática en combinación con ciclosporina para evitar el rechazo agudo de los aloinjertos.

En el tratamiento del rechazo agudo se utilizan anticuerpos que reaccionan con las estructuras de la superficie celular de los linfocitos T y provocan la desaparición o inhibición de estas células. De ellos, el más empleado es un anticuerpo monoclonal murino denominado OKT3, que es específico para CD3 humano. Puede parecer sorprendente que se utilice un activador policlonal potencial como el anticuerpo anti-CD3 para reducir la reactividad de los linfocitos T. Sin embargo, *in vivo*, OKT3 actúa como un anticuerpo lítico al activar el sistema del complemento para eliminar los linfocitos T u opsoniza los linfocitos T de forma que puedan ser fagocitados. Es probable que los linfocitos T que escapan lo hagan recubriendo e interiorizando por endocitosis («modulando») el CD3 de su superficie, pero estas células pueden perder su funcionalidad transitoriamente. Otro anticuerpo empleado en la actualidad en la práctica clínica es específico para CD25, la subunidad α del receptor de IL-2. Este reactivo, que se administra en el momento del trasplante, puede evitar la activación de los linfocitos T mediante el bloqueo de la unión de IL-2 a los linfocitos T activados o puede provocar la desaparición de las linfocitos T activadas que expresan CD25 a través de mecanismos similares a los descritos para OKT3. La principal limitación del uso de los anticuerpos monoclonales murinos es que la persona en que se administran sintetiza inmunoglobulinas (Ig) contra el ratón que eliminan la Ig murina inyectada. Esto conlleva la aparición de anticuerpos quiméricos humano-ratón («humanizados») frente a CD3 y CD25, con una posible capacidad inmunógena menor.

Actualmente se utilizan fármacos que bloquean las vías coestimuladoras de los linfocitos T para prevenir el rechazo agudo de los aloinjertos. El fundamento de la utilización de estos tipos de fármacos es prevenir la producción de las segundas señales necesarias para la activación de los linfocitos T (véase capítulo 9). Una forma soluble de CTLA-4 fusionada con un dominio de Fc de IgG (denominado CTLA-4-Ig) impide que las moléculas de B7 de las CPA interactúen con las moléculas de CD28 de los linfocitos T, y está autorizado para su uso en receptores de aloinjertos.

- Estudios clínicos han mostrado que CTLA-4-Ig puede ser tan eficaz como ciclosporina en la prevención del rechazo agudo. Estudios con animales de experimentación muestran que el rechazo del injerto se reduce o se retrasa con CTLA-4-Ig, y también con un anticuerpo que se une al ligando de CD40 de los linfocitos T e impide su interacción con el receptor CD40 de las CPA (véanse capítulos 7 y 9). En algunos protocolos de experimentación, el bloqueo simultáneo de B7 y CD40 parece ser más eficaz que cualquiera de ellos por separado en la facilitación de la supervivencia del injerto. Los anticuerpos frente al ligando de CD40 también retrasan el rechazo de los aloinjertos renales y pancreáticos en primates. Es probable que estos tratamientos inhiban la activación de linfocitos T alorreactivos y no induzcan una tolerancia prolongada en estos linfocitos.

La reacción de rechazo agudo mediada por anticuerpos puede tratarse con fármacos que inhiben la producción de anticuerpos. Varios inmunodepresores nuevos, tales como rapamicina y brequinar, inhiben la síntesis de anticuerpos y, por tanto, pueden ser útiles en la prevención del rechazo vascular agudo.

Los antiinflamatorios también se usan de manera sistemática en la prevención y el tratamiento del rechazo del injerto. Los antiinflamatorios más potentes disponibles son los corticoesteroides. El posible mecanismo de acción de estas hormonas naturales y de sus análogos sintéticos radica en el bloqueo de la síntesis y la secreción de citocinas, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-1, por los macrófagos. La falta de síntesis de TNF e IL-1 reduce la activación de las células endoteliales del injerto y el reclutamiento de leucocitos inflamatorios (véanse capítulos 2 y 13). Los corticoesteroides pueden bloquear también otros mecanismos efectores de los macrófagos, como la generación de prostaglandinas, compuestos reactivos del oxígeno y del óxido nítrico. En dosis muy altas, pueden inhibir la secreción de citocinas por los linfocitos T o incluso destruirlos, aunque es poco probable que las concentraciones de corticoesteroides que se logran *in vivo* puedan ejercer estos efectos. En estudios clínicos se están evaluando antiinflamatorios más recientes, como receptores de citocinas solubles, anticuerpos contra las citocinas y anticuerpos que bloquean la adhesión entre leucocitos y endotelio (p. ej., anticuerpos contra la molécula de adhesión intercelular 1 [anti-ICAM-1]).

Un nuevo fármaco terapéutico, denominado FTY720, actúa uniéndose a los receptores de esfingosina-1-fosfato de los linfocitos y bloqueándolos. Este fosfolípido participa en la salida de los linfocitos desde los órganos linfáticos (véase capítulo 3), y el bloqueo de su acción da lugar al secuestro de los linfocitos en los ganglios linfáticos. Esto inhibe las respuestas inmunitarias frente a los trasplantes. Este fármaco está actualmente en estudios clínicos para prevenir el rechazo de los injertos y tratar algunas enfermedades autoinmunitarias.

Los protocolos inmunodepresores actuales han logrado mejorías espectaculares de la supervivencia de los injertos. Antes del uso de ciclosporina, la supervivencia a un año de los injertos renales de cadáver procedentes de personas no emparentadas con el receptor oscilaba entre el 50% y el 60%, con una cifra del 90% en los injertos procedentes de donantes vivos emparentados (cuya compatibilidad es mayor). Desde la introducción de ciclosporina y MMF, la supervivencia de los injertos renales de cadáver procedentes de donantes no emparentados ha ascendido hasta el 90% al año. El empleo de rapamicina promete un nuevo aumento de la supervivencia inicial de los injertos. El trasplante cardíaco, en el que la compatibilidad CPH (tratada más adelante) no es práctica, ha mejorado de forma significativa con el uso de ciclosporina y en la actualidad también es del 90% a un año. La experiencia con otros órganos es más limitada, pero la supervivencia de los trasplantes de hígado y pulmón también se ha beneficiado del tratamiento inmunodepresor moderno.

Cuando se produce un rechazo agudo, se ha de instaurar un tratamiento inmunodepresor con intensificación rápida. En los trasplantes actuales, el rechazo crónico es la causa más frecuente de insuficiencia del injerto, en especial en los cardíacos. El rechazo crónico es más insidioso que el agudo y mucho menos reversible con la inmunodepresión.

La inmunodepresión mantenida necesaria para prolongar la vida de los injertos conlleva una mayor predisposición a presentar infecciones víricas y tumores malignos asociados a virus. El mayor avance de la inmunodepresión relacionada con los trasplantes consiste en reducir la generación y la función de los linfocitos T cooperadores y de los LTC que intervienen en el rechazo celular agudo. Por tanto, no resulta sorprendente que la defensa frente a los virus, que es la función fisiológica de los LTC, quede menoscabada en los receptores de trasplantes sometidos a inmunodepresión. La reactivación del citomegalovirus (un virus herpes) latente es especialmente habitual en estos pacientes. Por ello, los receptores de trasplantes reciben en la actualidad un tratamiento antivírico profiláctico frente a las infecciones por citomegalovirus. Dos tumores malignos frecuentes en los pacientes con aloinjertos son los linfomas de estirpe B y el carcinoma epidermoide cutáneo. Los primeros parecen secuelas de infecciones no controladas producidas por el virus de Epstein-Barr, otro virus herpes (véase capítulo 17, cuadro 17-2). Los carcinomas epidermoides cutáneos se asocian a infecciones por el virus del papiloma humano.

Métodos para reducir la capacidad inmunógena de los aloinjertos

En el trasplante humano, la estrategia más importante para reducir la capacidad inmunógena de los injertos consiste en disminuir al mínimo las diferencias aloantigénicas entre el donante y el receptor. Para evitar el rechazo hiperagudo, los antígenos del grupo sanguíneo ABO del injerto han de ser idénticos a los del receptor. En los pacientes que necesitan un trasplante se estudia también la presencia de anticuerpos preformados frente a las células del donante. Este tipo de análisis recibe el nombre de pruebas cruzadas y consiste en mezclar suero del receptor con leucocitos de los posibles donantes. Se añade complemento para estimular la lisis de las células del donante mediada por la vía clásica. Si el organismo del receptor contiene anticuerpos preformados, en general frente a las moléculas del CPH del donante, las células del injerto experimentarán lisis (pruebas cruzadas positivas), lo que indica así que ese donante no es adecuado para el receptor. En el caso del trasplante renal procedente de donantes vivos emparentados con el receptor, se intentan reducir al mínimo las diferencias alélicas en el CPH, tanto de la clase I como de la clase II entre el receptor y el donante. En todos los posibles donantes y receptores de riñones se realiza una «tipificación tisular» para determinar la identidad de las moléculas del CPH expresadas (cuadro 16-3).

En el trasplante renal, cuanto mayor es el número de alelos del CPH compatibles entre donante y receptor, mejor es la supervivencia del injerto, sobre todo durante el primer año tras el trasplante (figura 16-9). La compatibilidad del CPH tenía una mayor influencia en la supervivencia del injerto

Cuadro 16-3 ▪ EN PROFUNDIDAD: PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD ENTRE DONANTES Y RECEPTORES EN LOS TRASPLANTES

Para reducir el riesgo de rechazo inmunitario en los trasplantes se recurre a la realización sistemática de distintas pruebas analíticas, entre las que destacan la tipificación de los grupos sanguíneos ABO, la determinación de los alelos HLA expresados por las células del donante y el receptor, lo que se denomina tipificación tisular, la detección de anticuerpos preformados en el receptor capaces de reconocer el HLA y otros antígenos representativos de la población del donante y la detección de anticuerpos preformados en el receptor capaces de unirse a los antígenos de los leucocitos del donante elegido, lo que recibe el nombre de pruebas cruzadas. No todas las pruebas se hacen en todos los tipos de trasplantes.

TIPIFICACIÓN DEL GRUPO SANGUÍNEO ABO. Esta prueba se utiliza de forma sistemática en todos los trasplantes, ya que, en caso de existir incompatibilidades ABO entre el donante y el receptor, será imposible la supervivencia de cualquier tipo de injerto. Los anticuerpos naturales IgM específicos para los aloantígenos de los grupos sanguíneos *ABO* (véase el cuadro 16-2) provocan un rechazo hiperagudo. La tipificación de la sangre se hace mezclando los eritrocitos de un paciente con sueros normalizados que contienen anticuerpos anti-A o anti-B. Si el paciente expresa cualquier antígeno de los grupos sanguíneos, el suero específico para ese antígeno aglutinará los eritrocitos.

TIPIFICACIÓN TISULAR: COMPATIBILIDAD HLA. En los trasplantes renales procedentes de parientes vivos se intenta reducir el número de diferencias entre los alelos HLA expresados por las células del donante y el receptor, lo que ejerce un efecto reductor moderado de las probabilidades de rechazo. En el trasplante de médula ósea, la compatibilidad HLA es esencial para reducir el riesgo de EICH. La tipificación sistemática del HLA sólo se refiere a los *locus* HLA-A, HLA-B y HLA-DR, porque son los tres únicos que parecen influir en la probabilidad de presentar una EICH o un rechazo. Hasta fechas recientes, la mayoría de las determinaciones de haplotipos HLA se efectuaba mediante análisis serológicos. El procedimiento se lleva a cabo con conjuntos normalizados de sueros procedentes de múltiples donantes previamente sensibilizados a distintas moléculas HLA por embarazos o transfusiones. Cada uno de estos sueros se mezcla con los linfocitos de una persona en pocillos separados de una placa de cultivo tisular. Se añaden a los pocillos complemento y un colorante fluorescente que sólo penetra en las células muertas. Tras la incubación, se examinan los pocillos con un microscopio de fluorescencia para detectar las células destruidas. Como células diana se utilizan los linfocitos B, pues en condiciones normales expresan moléculas tanto de la clase I como de la clase II del CPH. El haplotipo HLA de la persona estudiada se determina según el antisuero causante de la lisis. Dado que los sueros utilizados en la tipificación pueden no ser absolutamente específicos para un producto alélico único, la tipificación serológica no siempre revela con exactitud cuáles son los alelos presentes.

Recientemente se ha comenzado a usar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para lograr una tipificación más completa de los *locus* de la clase II del CPH, sustituyendo así los métodos serológicos. Los genes del CPH se pueden amplificar mediante métodos de PCR utilizando cebadores que se unen a secuencias conservadas en los extremos 5' y 3' de los exones que codifican las regiones polimórficas de las moléculas del CPH de la clase I y II. Después, el fragmento de ADN amplificado se puede secuenciar con facilidad. Así, se puede determinar directamente la frecuencia real de nucleótidos y, por tanto, la secuencia prevista de aminoácidos, para los alelos de cualquier célula, lo que proporciona una tipificación molecular precisa del tejido. De acuerdo con estos trabajos de secuenciado del ADN, la nomenclatura de los alelos HLA ha cambiado para reflejar la identificación de muchos alelos que no se distinguían por los métodos serológicos previos. Cada alelo definido por una secuencia tiene al menos un número de cuatro dígitos, aunque algunos alelos precisan 6 u 8 dígitos para una definición precisa. Los dos primeros dígitos corresponden habitualmente al alotipo definido serológicamente. El tercer y el cuarto dígitos indican los subtipos. Los alelos con diferencias en los primeros cuatro dígitos codifican proteínas con aminoácidos diferentes. Por ejemplo, HLA-DRB1*1301 es un alelo definido por su secuencia que es uno de los muchos alelos que previamente se denominaban HLA-DRB1 de acuerdo con técnicas serológicas.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS PREFORMADOS. En los pacientes candidato a un trasplante de órgano se realizan estudios sistemáticos de la presencia de anticuerpos preformados que reaccionan contra alomoléculas de HLA. Estos anticuerpos, cuya síntesis puede ser consecuencia de embarazos, transfusiones o trasplantes previos, permiten identificar el riesgo de rechazo hiperagudo o vascular agudo. En pocillos separados se mezclan pequeñas cantidades de suero del paciente con células de un grupo de 40-60 donantes distintos representativos de la población de donantes del órgano en cuestión. Mediante lisis mediada por el complemento o con citometría de flujo utilizando anticuerpos secundarios frente a la IgG humana marcados con fluoresceína, se determina la unión de los anticuerpos del paciente a las células de cada donante del grupo. Los resultados se informan como porcentaje de anticuerpos reactivos (PAR), que es el porcentaje del conjunto de células donantes con el que reacciona el suero del paciente. El PAR se determina en varias ocasiones mientras el paciente espera un aloinjerto, ya que puede variar debido a que cada grupo se elige de manera aleatoria y, además, los títulos de anticuerpos pueden variar con el tiempo en el suero del paciente.

PRUEBAS CRUZADAS. Cuando se identifica un posible donante, la realización de pruebas cruzadas determinará si el paciente tiene anticuerpos que reaccionan de manera específica contra las células del donante. La prueba se realiza de forma muy similar a los análisis de detección sistemática de anticuerpos, pero en este caso se comprueba la reacción del suero del receptor sólo frente a las células de un donante concreto (en general, linfocitos). Pueden utilizarse métodos citotóxicos o de citometría de flujo.

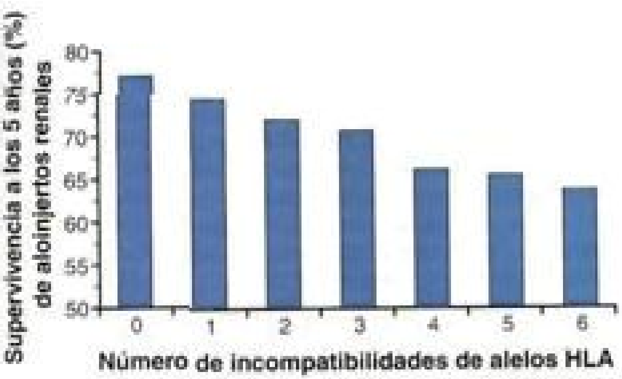


FIGURA 16-9 Influencia de la compatibilidad del CPH en la supervivencia del injerto. La compatibilidad de los alelos del CPH entre donante y receptor mejora de manera significativa la supervivencia de los aloinjertos renales procedentes de donantes vivos. La compatibilidad del HLA ejerce un mayor efecto en la supervivencia de los aloinjertos renales procedentes de cadáveres que de donantes vivos y *algunos alelos del CPH son más importantes que otros* en cuanto al resultado final. (Datos tomados del Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry annual report, 2003.)

antes de que comenzaran a utilizarse de manera sistemática los inmunodepresores modernos. La experiencia clínica demostró que, de todos los *locus* de la clase I y clase II, los que tienen importancia en cuanto a la predicción del resultado final son únicamente los HLA-A, HLA-B y HLA-DR. (HLA-C no es tan polimorfo como HLA-A o HLA-B, mientras que HLA-DR y HLA-DQ se encuentran en un importante desequilibrio de ligamiento, de forma que cuando el *locus* DR es compatible, también suele serlo el DQ. La tipificación de DP no se hace de forma habitual y su importancia se desconoce.) Dado que de cada uno de estos genes del CPH heredados se expresan dos alelos de modo codominante, el número de *antígenos incompatibles entre donante y receptor puede* oscilar entre cero y seis. La incompatibilidad de ningún antígeno se asocia a la mejor supervivencia del injerto donante y es algo peor en los injertos con incompatibilidad de un solo antígeno. La supervivencia de los injertos con dos a seis incompatibilidades es significativamente peor que la relacionada con la incompatibilidad de uno o ningún antígeno.

El estudio de la compatibilidad HLA en el trasplante renal puede hacerse gracias a que los riñones del donante pueden conservarse en bancos de órganos antes del trasplante, hasta saber si su compatibilidad con el receptor es buena y porque los pacientes que necesitan un aloinjerto renal pueden mantenerse en diálisis hasta disponer de un órgano compatible. En el caso de los trasplantes de corazón e hígado, la conservación de los órganos es más difícil y los receptores potenciales suelen hallarse en situación crítica. Por consiguiente, en estos casos sencillamente no se contempla la tipificación del HLA cuando se empareja a los donantes y los receptores y la elección se hace sobre la única base de las compatibilidades anatómica y del grupo sanguíneo ABO.

Métodos para inducir supresión o tolerancia específica en el donante

El rechazo de los aloinjertos puede evitarse haciendo que el huésped tolere los aloantígenos del injerto. En este caso, tolerancia significa que el huésped no lesiona el injerto pese a la ausencia o retirada del tratamiento inmunodepresor y antiinflamatorio. Se admite que en la tolerancia al aloinjerto intervienen los mismos mecanismos activos que en la tolerancia a los antígenos propios (véase capítulo 11), es decir, la destrucción central de los linfocitos T alorreactivos, la anergia o desaparición periférica de los linfocitos T alorreactivos y la supresión activa de los linfocitos T alorreactivos. La tolerancia es deseable en los trasplantes, porque es específica para el aloantígeno y, por tanto, evita el principal problema relacionado con la inmunodepresión inespecífica, es decir, el aumento de la propensión a las infecciones y los tumores asociados a virus. Además, si se logra una mayor tolerancia del injerto, será posible reducir la incidencia de rechazo crónico, que hasta la fecha no se ha modificado por los inmunodepresores de uso habitual que evitan y corrigen los episodios de rechazo agudo.

Varios métodos experimentales y observaciones clínicas indican que es posible lograr una tolerancia a los aloinjertos.

- En experimentos realizados con injertos de piel en ratones, Medawar y cols. demostraron que, cuando se administran células del bazo de otra cepa (donante) a ratones recién nacidos de una cepa dada (receptora), estos ratones aceptarán posteriormente injertos procedentes de esos donantes. Esta tolerancia es específica del aloantígeno, ya que los receptores rechazarán los injertos procedentes de cepas de ratón que expresen alelos del CPH distintos de los del donante (véase capítulo 11, figura 11-2).
- La incidencia de episodios de rechazo agudo es menor en los pacientes que reciben un trasplante renal tras haber sido tratados con transfusiones sanguíneas con aloleucocitos, en comparación con los no transfundidos. La posible explicación de este efecto es que la introducción de aloleucocitos con las transfusiones produce tolerancia a los aloantígenos. De hecho, hoy se utiliza ampliamente el pretratamiento de los posibles receptores de trasplantes con transfusiones de sangre como medida profiláctica para reducir el rechazo.
- *Los animales que reciben un trasplante de médula ósea y* que, en consecuencia, tienen células del donante y suyas propias en la sangre periférica (lo que se denomina quimerismo mixto) toleran los aloinjertos de órganos procedentes del mismo donante del que se obtuvo el injerto de médula ósea. En un pequeño número de pacientes humanos se ha intentado el alotrasplante de médula ósea para establecer un quimerismo mixto antes de proceder al trasplante de un órgano sólido, aunque el procedimiento se ha visto limitado por el problema de la enfermedad del injerto contra el huésped, que se estudiará más adelante en este capítulo. Se están investigando otros métodos más benignos para producir quimerismos mixtos en el ser humano.

También se están elaborando estrategias para inducir linfocitos T reguladores específicos de los aloantígenos del injerto. Aunque aún ha de establecerse mediante estudios clínicos cuál puede ser el mejor método para favorecer la tolerancia, es de esperar que la inducción de tolerancia se convierta en una parte habitual del tratamiento con trasplantes en un futuro próximo.

XENOTRASPLANTE

La falta de disponibilidad de órganos donantes limita en gran medida el uso de los trasplantes de órganos sólidos como tratamiento clínico. Por ello, se ha prestado gran interés a la posibilidad de trasplantar órganos de otros mamíferos, como el cerdo, a receptores humanos.

Un obstáculo inmunológico importante para el xenotrasplante es la presencia de anticuerpos naturales que provocan rechazo hiperagudo. Más del 95% de los primates tienen anticuerpos IgM naturales que reaccionan con los determinantes hidrocarbonados expresados por las células de miembros de especies evolutivamente distantes, como el cerdo. La inmensa mayoría de los anticuerpos contra el cerdo naturales del ser humano se dirigen contra un determinante hidrocarbonado específico formado por la acción de una α-galactosil transferasa del cerdo. Esta enzima introduce una galactosa con enlace α en el mismo sustrato que en las células humanas y de otros primates forma, mediante fucosilación, el antígeno H del grupo sanguíneo (véase cuadro 16-2). Las combinaciones de especies que dan lugar a anticuerpos naturales entre ellas se denominan discordantes. Es raro que se produzcan anticuerpos naturales contra determinantes hidrocarbonados de especies concordantes estrechamente relacionadas, como es el caso del ser humano y el chimpancé. Por tanto, tanto los chimpancés como otros primates superiores pueden utilizarse y, de hecho, se han utilizado como donantes de órganos para el ser humano. Sin embargo, problemas tanto de tipo ético como logístico limitan estas intervenciones. Por razones de compatibilidad anatómica, la xenoespecie preferida para la donación de órganos al ser humano es el cerdo.

Los anticuerpos naturales contra los xenoinjertos provocan un rechazo hiperagudo a través de los mismos mecanismos que originan el rechazo hiperagudo de los aloinjertos. Estos mecanismos son la síntesis de sustancias procoagulantes y agregantes plaquetarias por las células endoteliales y la pérdida de los mecanismos anticoagulantes endoteliales. Sin embargo, las consecuencias de la activación del complemento para las células del cerdo son más graves que las que se producen tras la activación del complemento por los anticuerpos naturales depositados sobre alocélulas humanas, lo que puede deberse a que algunas proteínas reguladoras del complemento elaboradas por las células del cerdo, por ejemplo, el factor desaceleración, no pueden establecer interacciones con las proteínas del complemento humano y limitan así la magnitud de la lesión provocada por el complemento (véase capítulo 14). Una estrategia que se está estudiando con el fin de reducir el rechazo hiperagudo de los xenoinjertos consiste en generar y criar cerdos transgénicos que expresen proteínas humanas capaces de inhibir la activación del complemento o que no expresen las enzimas que sirven para sintetizar los antígenos porcinos. Así, estos animales pueden sobreexpresar fucosil-transferasa del grupo H humano y proteínas reguladoras del complemento humanas tales como el factor desaceleración.

Incluso cuando se logra evitar el rechazo hiperagudo, los xenoinjertos suelen lesionarse por una forma de rechazo vascular agudo que se produce a los 2 o 3 días del trasplante. Esta forma de rechazo se ha denominado rechazo retardado del xenoinjerto, rechazo agudo acelerado o rechazo vascular agudo y se caracteriza por trombosis intravascular y necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos. No se conocen por completo los mecanismos del rechazo retardado del xenoinjerto, aunque es probable que se deba a anticuerpos naturales frente a varios antígenos endoteliales, así como a la activación de los linfocitos T y una lesión del endotelio mediada por citocinas.

El rechazo de los xenoinjertos también puede deberse a respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T frente a antígenos extraños. Se cree que los mecanismos del rechazo celular de los xenoinjertos son similares a los descritos para el rechazo de aloinjertos y que las respuestas de linfocitos T a antígenos extraños pueden ser tan intensas o incluso más que las respuestas a aloantígenos. El reconocimiento de las moléculas del CPH del cerdo por los linfocitos T humanos puede hacerse por vías tanto directas como indirectas. Además, varias de las interacciones moleculares intercelulares necesarias para las respuestas de los linfocitos T, tales como CD4/CPH de la clase II, CD8/CPH de la clase I, CD2/LFA-3, CD28/B7, CD40L/CD40 y VLA-4/molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), siguen siendo funcionales aun cuando uno de los miembros de estas parejas proceda del cerdo y el otro, del ser humano.

Las respuestas celulares a los xenoinjertos pueden ser demasiado intensas para que los protocolos de inmunodepresión utilizados en el rechazo de aloinjertos sean capaces de controlarlas de manera adecuada, por lo que la investigación se centra en la inducción de una tolerancia específica del xenoinjerto. Los métodos de tal inducción que se están evaluando son los ya expuestos en relación con los aloinjertos, como el bloqueo de la coestimulación cuando el receptor queda expuesto por primera vez al tejido del donante, la administración de péptidos procedentes de xenomoléculas de CPH y la creación de xenoquimerismos linfohematopoyéticos mixtos.

TRANSFUSIÓN DE SANGRE

La transfusión de sangre es una forma de trasplante en la que sangre completa o células sanguíneas de uno o más individuos se transfieren por vía intravenosa a la circulación del huésped. Las transfusiones se hacen para sustituir las pérdidas sanguíneas causadas por hemorragias o para corregir los defectos secundarios a una producción insuficiente de células sanguíneas asociada a diversas enfermedades. El obstáculo más importante para que los resultados de las transfusiones sean satisfactorios es la respuesta inmunitaria a las moléculas de la superficie celular, que difieren de unos individuos a otros. El sistema de aloantígenos más importante para las transfusiones de sangre es el ABO (véase cuadro 16-2). Los antígenos ABO se expresan en todas las células y, por tanto, en los hematíes. Las personas que carecen de un antígeno de grupo sanguíneo dado sintetizan anticuerpos IgM naturales frente a dicho antígeno, quizá como consecuencia de respuestas a antígenos con reacción cruzada expresados por las bacterias que colonizan el intestino. Cuando estas personas reciben células sanguíneas que expresan el antígeno del que carecen, los anticuerpos preformados se unirán a las células transfundidas, activarán el complemento y provocarán su lisis. La lisis de los hematíes extraños provoca una **reacción transfusional** que puede ser potencialmente mortal. La transfusión a través de una barrera ABO puede desencadenar una reacción hemolítica inmediata que da lugar a una lisis intravascular de los hematíes, probablemente mediada por el sistema del complemento, y a una amplia fagocitosis de los eritrocitos recubiertos por anticuerpos y complemento por parte de los macrófagos del hígado y el bazo. La hemoglobina de los hematíes lisados se libera en cantidades que pueden llegar a ser tóxicas para las células renales, con las consiguientes necrosis tubular renal aguda e insuficiencia renal. También pueden aparecer fiebre alta, *shock* y coagulación intravascular diseminada, debidas a la liberación masiva de citocinas (p. ej., TNF o IL-1; véase capítulo 15, cuadro 15-1). La coagulación intravascular diseminada consume factores de la coagulación a mayor velocidad de la que pueden fabricarse y, paradójicamente, el paciente puede morir por hemorragias en presencia de una coagulación diseminada. Otras reacciones hemolíticas más tardías se deben a incompatibilidades de antígenos de grupos sanguíneos de menor importancia y se traducen en una pérdida progresiva de los hematíes transfundidos con anemia e ictericia, secundarias a la sobrecarga hepática de pigmentos derivados de la hemoglobina.

La elección de los donantes de sangre para un receptor determinado se hace teniendo en cuenta los antígenos de los grupos sanguíneos. La práctica totalidad de las personas expresan el antígeno H, por lo que toleran dicho antígeno y no sintetizan anticuerpos anti H. Las personas que expresan los antígenos A o B toleran estas moléculas y no elaboran anticuerpos anti-A o anti-B, respectivamente. Sin embargo, las personas OO y AO (véase cuadro 16-2) producen anticuerpos IgM anti-B, mientras que las OO o BO sintetizan anticuerpos IgM anti-A. Si un paciente recibe una transfusión de hematíes procedentes de un donante que exprese una forma de antígeno no expresada en los eritrocitos propios, se producirá una reacción transfusional (descrita antes). La consecuencia es que las personas AB pueden tolerar transfusiones de todos los donantes posibles, por lo que se conocen como receptores universales; a su vez, las personas OO sólo toleran transfusiones procedentes de donantes OO, pero pueden proporcionar sangre a todos los receptores, por lo que se denominan donantes universales. En general, las diferencias en los grupos sanguíneos de menor importancia sólo provocan lisis de los hematíes después de que transfusiones repetidas desencadenen una respuesta de anticuerpos secundaria.

Además de en las células sanguíneas, los antígenos ABO se expresan en otros muchos tipos celulares, tales como las células endoteliales. Por tanto, para evitar el rechazo hiperagudo de los aloinjertos de órganos sólidos resulta esencial tipificar el grupo ABO del donante y del receptor.

El antígeno Rhesus (Rh) es otro antígeno eritrocítico importante que puede dar lugar a reacciones transfusionales (véase cuadro 16-2). Aunque no existen anticuerpos naturales frente a los antígenos Rh, las personas que no expresan el antígeno Rhesus D (Rh) (alrededor del 15% de la población) pueden resultar sensibilizadas frente a este antígeno y producir anticuerpos anti-Rh cuando reciben transfusiones de sangre procedentes de donantes que expresan RhD. Las reacciones transfusionales ocurren a partir de la segunda transfusión de sangre Rh positiva. Las madres Rh negativas con fetos Rh positivos pueden sensibilizarse a causa de los eritrocitos fetales que penetran en la circulación materna, en general durante el parto. Las gestaciones posteriores con un feto Rh positivo son embarazos de riesgo, ya que los anticuerpos anti-Rh maternos pueden cruzar la placenta y destruir los eritrocitos fetales, provocando una **eritroblastosis fetal** (enfermedad hemolítica del recién nacido), que puede resultar mortal para el feto. Esta enfermedad se previene administrando anticuerpos anti-RhD a la madre en las 72 horas siguientes al parto del primer hijo Rh positivo. El tratamiento elimina los eritrocitos Rh positivos introducidos en la circulación materna y evita la sensibilización y la síntesis de anticuerpos anti-Rh por la madre. No están claros los mecanismos exactos de la acción de los anticuerpos, aunque pueden incluir la eliminación por los fagocitos o la lisis mediada por el complemento de los eritrocitos del niño, o la inhibición mediante retroalimentación dependiente del receptor de Fc de los linfocitos B de la madre específicos de RhD (véase capítulo 10).

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El trasplante de médula ósea consiste en la administración de células troncales hematopoyéticas pluripotenciales, que *en la mayoría de los casos se realiza mediante un inóculo de* médula ósea obtenido por aspiración. Las células troncales hematopoyéticas también pueden purificarse a partir de donantes de sangre, sobre todo tras un tratamiento con factores estimuladores de colonias, que movilizan las células troncales de la médula ósea. Después del trasplante, las células troncales repueblan la médula ósea del receptor con su progenie. En este capítulo se considera por separado el trasplante de médula ósea, porque este tipo de injerto posee algunas características únicas no compartidas por los trasplantes de órganos sólidos.

El trasplante de médula ósea puede usarse clínicamente para corregir defectos adquiridos del sistema hematopoyético o el sistema inmunitario, ya que las células sanguíneas y los linfocitos proceden de una célula troncal común. También se ha propuesto como método para corregir deficiencias o anomalías hereditarias de enzimas u otras proteínas (p. ej., hemoglobinas anómalas), ya que proporciona una nueva fuente propia de células troncales normales. Algunas células troncales de la médula ósea también pueden tener la capacidad de diferenciarse en diversos tipos celulares de tejidos no hematopoyéticos, lo cual es un área de investigación activa para el posible tratamiento de enfermedades de muchos sistemas orgánicos. Además, el alotrasplante de médula ósea se utiliza como parte del tratamiento de enfermedades malignas de la médula ósea (p. ej., leucemias) y de tumores sólidos diseminados. En estos casos, los quimioterápicos necesarios para destruir las células cancerosas eliminan también los elementos normales de la médula ósea y el trasplante se emplea para «rescatar» al paciente de los efectos secundarios de la quimioterapia. Además, en algunas formas de leucemia, las células injertadas destruyen con gran eficacia las células leucémicas residuales mediante un proceso análogo al de las respuestas del injerto contra el huésped expuestas más adelante. En otros tumores malignos, cuando el cáncer no afecta a la médula o es posible eliminar las células tumorales de ella, puede recogerse médula ósea del propio paciente e infundirse de nuevo tras la quimioterapia. Este procedimiento, denominado autotrasplante de médula ósea, no provoca las respuestas inmunitarias asociadas al alotrasplante de médula ósea, por lo que no se tratará en esta sección.

Antes de proceder al trasplante de médula ósea, se debe «preparar» a los receptores con irradiación y quimioterapia para eliminar las células de la médula ósea propia y dejar vacantes sus localizaciones, a fin de permitir que las células troncales trasplantadas «aniden» en la médula en un ambiente adecuado. Las alocélulas precursoras son fácilmente rechazadas incluso por huéspedes con una mínima inmunocompetencia, por lo que es necesario que el receptor y el donante sean compatibles para todos los *locus* polimorfos del CPH. Además, a menudo hay que suprimir en gran medida el sistema inmunitario del receptor para conseguir un buen resultado del trasplante. Esta supresión se hace con irradiación y quimioterapia. No se conocen por completo los mecanismos del rechazo de las células de la médula ósea, pero además de los correspondientes a la inmunidad adaptativa, también los linfocitos NK pueden contribuir al rechazo de células troncales hematopoyéticas.

La intervención de los linfocitos NK en este rechazo se ha estudiado en animales de experimentación.

- Ratones híbridos F_1 irradiados rechazan la médula ósea procedente de cualquiera de sus progenitores. Este fenómeno, denominado resistencia híbrida, difiere de los que siguen las leyes clásicas del trasplante de órganos sólidos (véase figura 16-2). La resistencia híbrida ocurre en ratones deficitarios en linfocitos T y la destrucción de los linfocitos NK del receptor mediante anticuerpos específicos evita el rechazo de la médula ósea procedente de los progenitores. Es probable que la resistencia híbrida se deba a los linfocitos NK del huésped que reaccionan contra los precursores de la médula ósea carentes de las moléculas del CPH de la clase I expresadas por el huésped.

Incluso aunque el trasplante de médula ósea sea satisfactorio, a menudo se asocia a dos problemas adicionales, la enfermedad injerto contra el huésped y la inmunodeficiencia.

Enfermedad del injerto contra el huésped

La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es consecuencia de la reacción de linfocitos T maduros injertados existentes en el inóculo de médula ósea contra aloantígenos del huésped. Se produce cuando el huésped está inmunodeprimido y no es capaz de rechazar las alocélulas del injerto. En la mayoría de los casos, la reacción va dirigida contra antígenos de histocompatibilidad secundarios del huésped, ya que el trasplante de médula ósea no suele hacerse cuando existen diferencias entre las moléculas de los CPH del donante y el receptor. La EICH puede aparecer también cuando se trasplantan órganos sólidos que contienen un número importante de linfocitos T, tales como el intestino delgado, el pulmón o el hígado.

La EICH es el obstáculo más importante para el éxito del trasplante de médula ósea. Al igual que en los trasplantes de órganos sólidos, la EICH puede clasificarse en formas agudas y crónicas según los patrones histológicos.

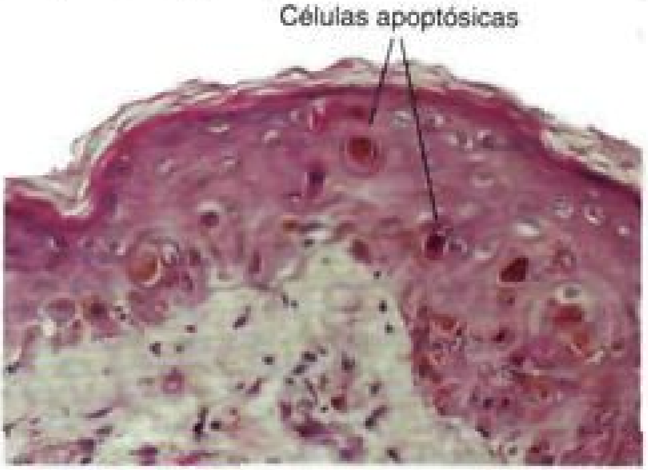


FIGURA 16-10 Histopatología de la enfermedad del injerto contra el huésped cutánea. En la unión dermoepidérmica se observa un infiltrado linfocítico escaso, con una lesión de la capa epidérmica que se evidencia como una vacuolización de la unión dermoepidérmica, la existencia de células con tinción de queratina anómala (disqueratosis) y una desorganización de la maduración de los queratinocitos desde la capa basal a la superficie. (Por cortesía del Dr. Scott Grantor, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston.)

La **EICH aguda** se caracteriza por la muerte de las células epiteliales de la piel, el hígado (epitelio biliar) y el aparato digestivo (figura 16-10). Clínicamente, se caracteriza por erupción cutánea, ictericia, diarrea y hemorragia digestiva. Cuando la pérdida de células epiteliales es extensa, la piel o el revestimiento intestinal se desprenden y la EICH puede ser mortal.

La **EICH crónica** se caracteriza por fibrosis y atrofia de uno o varios de los órganos citados, pero sin signos de muerte celular aguda. La EICH crónica puede afectar también a los pulmones, en los que produce una obliteración de las vías respiratorias de pequeño calibre. En los casos graves, la EICH crónica provoca una disfunción completa de los órganos afectados y puede conducir a la muerte.

En modelos animales, los linfocitos T maduros presentes en el inóculo de médula ósea son los que inician la EICH aguda y la eliminación de los linfocitos T donantes maduros contenidos en el injerto puede evitar el desarrollo de la enfermedad. Los esfuerzos encaminados a eliminar los linfocitos T del inóculo medular han reducido la incidencia de la EICH, pero parece que, al mismo tiempo, disminuyen también la eficacia del injerto, quizá porque los linfocitos T maduros sintetizan factores estimuladores de las colonias que ayudan a la repoblación por células troncales. El método actual consiste en combinar la eliminación de los linfocitos T con la administración de un suplemento de factores estimuladores de las colonias de granulocitos-macrófagos para estimular el asentamiento del injerto. La eliminación de los linfocitos T de la médula ósea del donante amortigua también el efecto del injerto contra la leucemia, a menudo esencial para tratar las leucemias mediante un trasplante de médula ósea.

Aunque los que inician la EICH son los linfocitos T injertados que reconocen a los aloantígenos del huésped, las células efectoras causantes de la lesión epitelial no están tan bien definidas. En el estudio histológico se observan a menudo linfocitos NK unidos a las células epiteliales moribundas, lo que indica que estas células son importantes efectoras en la EICH aguda. También parece que los LTC $CD8^+$ y las citocinas intervienen en la lesión hística de la EICH aguda.

No se conoce la relación entre las formas aguda y crónica de EICH, una relación que plantea los mismos problemas que la existente entre el rechazo crónico y agudo de los aloinjertos. Por ejemplo, la EICH crónica puede representar la fibrosis de la cicatrización de las lesiones producidas por la pérdida de células epiteliales. Sin embargo, la EICH puede ocurrir sin signos previos de EICH aguda. Otra explicación posible es que la forma crónica represente una respuesta a la isquemia causada por la lesión vascular.

Tanto la EICH aguda como la forma crónica se tratan habitualmente con una inmunodepresión intensa. No está claro que la respuesta de ninguna de ellas sea demasiado favorable. Una posible explicación de este fracaso terapéutico es que la inmunodepresión habitual va dirigida contra los linfocitos T, en especial contra los LTC, pero es menos eficaz en el caso de las respuestas mediadas por linfocitos NK. En estudios clínicos se han utilizado para el tratamiento de la EICH fármacos que suprimen la síntesis de citocinas, como el fármaco talidomida, o que antagonizan la acción de las citocinas. Se han hecho muchos intentos de centrarse en la prevención de la EICH, y la tipificación de los antígenos HLA es importante a este respecto. Como profilaxis contra la EICH se utilizan también ciclosporina y la toxina metabólica metotrexato.

Inmunodeficiencia tras el trasplante de médula ósea

Con frecuencia, el trasplante de médula ósea se asocia a inmunodeficiencia clínica. Son varios los factores que contribuyen a este defecto de las respuestas inmunitarias del receptor. Estos pacientes pueden ser incapaces de regenerar un repertorio completo de linfocitos nuevos. Es probable que la radioterapia y la quimioterapia que se utilizan para preparar a los pacientes para el trasplante produzcan depleción de los linfocitos de memoria y de las células plasmáticas de vida prolongada del paciente, y puede tardarse mucho tiempo en regenerar estas poblaciones.

La consecuencia de la inmunodeficiencia es que los receptores de trasplantes de médula ósea están predispuestos a presentar infecciones víricas, sobre todo por citomegalovirus, y muchas infecciones bacterianas. También tienden a contraer linfomas de estirpe B asociados al virus de Epstein-Barr. Las inmunodeficiencias de los receptores de trasplantes de médula ósea pueden ser más intensas que las de los pacientes sometidos a la inmunodepresión habitual. Por tanto, los afectados suelen recibir antibióticos profilácticos y tratamiento contra el citomegalovirus y, a menudo, vacunas contra bacterias encapsuladas, como el neumococo, antes del trasplante.

RESUMEN

- El trasplante de tejidos de un individuo a un receptor con diferencias génicas provoca una respuesta inmunitaria específica, denominada rechazo, que puede destruir el injerto. Las principales dianas moleculares de los rechazos de los trasplantes son las moléculas de las clases I y II del alo-CPH.

- Muchos clones distintos de linfocitos T, presentes en condiciones normales y que son específicos para distintos péptidos extraños asociados a moléculas del CPH propio, pueden producir reacciones cruzadas con una molécula concreta de un alo-CPH. Esta elevada frecuencia de linfocitos T capaces de reconocer directamente las moléculas de alo-CPH explica por qué la respuesta a los aloantígenos es mucho más potente que la desarrollada frente a antígenos extraños tradicionales.

- Las moléculas de los alo-CPH pueden ser presentadas por las CPA del donante a los linfocitos T del receptor (vía directa) o las CPA del receptor que penetran en el injerto o residen en los órganos linfáticos de drenaje pueden captar los aloantígenos y procesarlos y presentarlos a los linfocitos T en forma de péptidos asociados a moléculas del CPH propio (vía indirecta).

- El rechazo de injertos se debe a la acción de los linfocitos T, tales como los LTC que eliminan las células del injerto y los linfocitos T cooperadores que producen reacciones de HSR, así como a los anticuerpos.

- Son varios los mecanismos efectores causantes del rechazo de injertos de órganos sólidos y cada uno de ellos puede dar lugar a una reacción histológica característica. Los anticuerpos preexistentes originan un rechazo hiperagudo caracterizado por trombosis de los vasos del injerto. Los linfocitos T alorreactivos y los anticuerpos sintetizados en respuesta al injerto provocan una lesión de la pared de los vasos sanguíneos con muerte de las células parenquimatosas, un proceso denominado rechazo agudo. El rechazo crónico se caracteriza por fibrosis y alteraciones vasculares (arteriosclerosis acelerada), que pueden corresponder a una reacción de HSR crónica en las paredes de las arterias.

- El rechazo puede evitarse o tratarse mediante la inmunodepresión del huésped, reduciendo al mínimo la capacidad inmunógena del injerto (p. ej., limitando las diferencias alélicas entre CPH) o induciendo tolerancia. La mayor parte de la inmunodepresión se dirige a las respuestas de linfocitos T y comprende el uso de fármacos citotóxicos, inmunodepresores específicos y anticuerpos anti-linfocitos T. El inmunodepresor más utilizado es ciclosporina, que bloquea la síntesis de citocinas en los linfocitos T. A menudo, la inmunodepresión se combina con la administración de antiinflamatorios, como los corticoesteroides, que inhiben la síntesis de citocinas por los macrófagos.

- El tratamiento administrado a los receptores de trasplantes de órganos sólidos puede producir una inmunodepresión que los predispone a contraer infecciones víricas y tumores malignos relacionados con virus.

- El xenotrasplante de órganos sólidos está limitado por la presencia de anticuerpos naturales frente a hidratos de carbono antigénicos existentes en las células de especies discordantes que producen un rechazo hiperagudo, un rechazo vascular agudo mediado por anticuerpos y una intensa respuesta inmunitaria de linfocitos T frente a las xenomoléculas.

- Los trasplantes de médula ósea son proclives al rechazo, por lo que es necesario llevar a cabo una intensa inmunodepresión preparatoria de los receptores. Además, los linfocitos T del injerto medular pueden responder a los aloantígenos del huésped, produciendo una EICH. La EICH aguda se caracteriza por la muerte de las células epiteliales de la piel, el intestino y el hígado y puede ser mortal. La EICH crónica se caracteriza por fibrosis y atrofia de uno o varios de estos mismos órganos diana, además de los pulmones, y también puede ser mortal. Además, los receptores de trasplantes de médula ósea presentan a menudo una inmunodeficiencia grave que los hace susceptibles a contraer infecciones.

Bibliografía seleccionada

Akl A, S Luo, and KJ Wood. Induction of transplantation tolerance—the potential of regulatory T cells. Transplantation Immunology 14:225-230, 2005.

Baldwin WM, CP Larsen, and RL Fairchild. Innate immune responses to transplants: a significant variable with cadaver donors. Immunity 14:369-376, 2001.

Brinkman V, JG Cyster, and T Hla. FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. American Journal of Transplantation 4:1019-1025, 2004.

Cascalho M, and JL Platt. Xenotransplantation and other means of organ replacement. Nature Reviews Immunology 1:154–160, 2001.

Clarkson MR, and MH Sayegh. T-cell costimulatory pathways in allograft rejection and tolerance. Transplantation 80:555–563, 2005.

Colvin RB, and RN Smith. Antibody-mediated organ-allograft rejection. Nature Review Immunology 5:807–817, 2005.

Erlebacher A. Why isn't the fetus rejected? Current Opinion in Immunology 13:590–593, 2001.

Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. New England Journal of Medicine 351:2715–2729, 2004.

Heeger PS. T-cell allorecognition and transplant rejection: a summary and update. American Journal of Transplantation 3:525–533, 2003.

Jiang, S, O Herrera, and RI Lechler. New spectrum of allorecognition pathways: implications for graft rejection and transplantation tolerance. Current Opinions in Immunology 16:550–557, 2004.

Lechler RI, M Sykes, AW Thomson, and LA Turka. Organ transplantation—how much of the promise has been realized? Nature Medicine 11:605–613, 2005.

Mellor AL, and DH Munn. Immunology at the maternal-fetal interface: lessons for T cell tolerance and suppression. Annual Review of Immunology 18:367–392, 2000.

Newell KA, CP Larsen, and AD Kirk. Transplant tolerance: converging on a moving target. Transplantation 81:1–6, 2006.

Pascual M, T Theruvath, T Kawai, N Tolkoff-Rubin, and AB Cosimi. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. New England Journal of Medicine 346:580–590, 2002.

Ricordi C, and TB Strom. Clinical islet transplantation: advances and immunological challenges. Nature Reviews Immunology 4:259–268, 2004.

Rogers NJ, and RI Lechler. Allorecognition. American Journal of Transplantation 1:97–102, 2001.

Trowsdale J, and AG Betz. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. Nature Immunology 7:241–246, 2006.

Vongwiwatana A, A Tasanarong, LG Hidalgo, and PF Halloran. The role of B cells and alloantibody in the host response to human organ allografts. Immunological Reviews 196: 197–218, 2003.

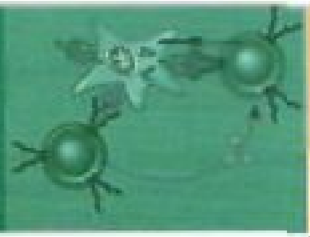
Walsh PT, DK Taylor, and LA Turka. Tregs and transplantation tolerance. Journal of Clinical Investigation 114:1398–1403, 2004.

Wekerle T, and M Sykes. Mixed chimerism and transplantation tolerance. Annual Review of Medicine 52:353–370, 2001.

Wood KJ, and S Sakaguchi. Regulatory T cells in transplantation tolerance. Nature Reviews Immunology 3:199–210, 2003.

Yamada A, AD Salama, and MH Sayegh. The role of novel costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. Journal of the American Society of Nephrology 13:559–575, 2002.

Capítulo 17



INMUNIDAD ANTITUMORAL

Características generales de la inmunidad antitumoral, 397

Antígenos tumorales, 399
- Productos de genes mutados, 399
- Proteínas celulares con expresión anormal, 402
- Antígenos de los virus oncógenos, 403
- Antígenos oncofetales, 405
- Antígenos glucolipídicos y glucoproteínicos alterados, 406
- Antígenos de diferenciación específicos de tejido, 406

Respuestas inmunitarias frente a los tumores, 406
- Respuestas inmunitarias innatas frente a los tumores, 406
- Respuestas inmunitarias adaptativas frente a los tumores, 407

Evasión de las respuestas inmunitarias por los tumores, 408

Inmunoterapia antitumoral, 410
- Estimulación de las respuestas inmunitarias antitumorales activas del huésped, 410
- Inmunoterapia antitumoral pasiva con linfocitos T y anticuerpos, 414

Función del sistema inmunitario en el favorecimiento del crecimiento tumoral, 416

Resumen, 416

El cáncer es un importante problema de salud en todo el mundo y una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en niños y adultos. Los cánceres se originan por la proliferación incontrolada y la diseminación de clones de células transformadas. El crecimiento de los tumores malignos está determinado en gran parte por la capacidad proliferativa de las células tumorales y por la capacidad de estas células de invadir los tejidos del huésped y producir metástasis en localizaciones distantes. La posibilidad de poder erradicar los cánceres mediante respuestas inmunitarias específicas ha impulsado muchos trabajos en el campo de la inmunología tumoral. El concepto de **vigilancia inmunitaria**, que fue propuesto por Macfarlane Burnet en los años cincuenta, afirma que una función fisiológica del sistema inmunitario es reconocer y destruir clones de células transformadas antes de que se conviertan en tumores y matar los tumores después de que se hayan formado. Se ha demostrado la existencia de vigilancia inmunitaria por el aumento de la incidencia de algunos tipos de tumores en animales de experimentación y seres humanos con inmunodeficiencias. Aunque ha habido controversia sobre la importancia global de la vigilancia inmunitaria, actualmente es evidente que el sistema inmunitario reacciona frente a muchos tumores, y aprovechar estas reacciones para destruir específicamente los tumores sigue siendo un importante objetivo de los inmunólogos tumorales. Además, uno de los factores de crecimiento de los tumores malignos es la capacidad de estos cánceres de escapar o superar a los mecanismos de defensa del huésped. En este capítulo se describen los tipos de antígenos que expresan los tumores malignos, cómo el sistema inmunitario reconoce y responde a estos antígenos y la aplicación de métodos inmunológicos al tratamiento del cáncer.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INMUNIDAD ANTITUMORAL

Varias características de los antígenos tumorales y de las respuestas inmunitarias antitumorales son fundamentales para comprender la inmunidad antitumoral y elaborar estrategias para la inmunoterapia antineoplásica.

- ***Los tumores expresan antígenos que son reconocidos como extraños por el sistema inmunitario del individuo portador del tumor.*** Observaciones clínicas y experimentos en animales han establecido que aunque las células tumorales derivan de las células del huésped, los tumores desencadenan respuestas inmunitarias.
    - Estudios histopatológicos muestran que muchos tumores están rodeados por infiltrados de células mononucleares formados por linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales (NK) y macrófagos, y que hay linfocitos activados y macrófagos en los ganglios linfáticos que drenan las localizacio-

nes de crecimiento tumoral. La presencia de infiltrados linfocíticos en algunos tipos de melanoma y cáncer de mama es un factor predictivo de mejor pronóstico.

- La primera demostración experimental de que los tumores pueden inducir respuestas inmunitarias protectoras procedió de estudios de tumores trasplantados realizados en los años cincuenta (figura 17-1). Se puede inducir un sarcoma en un ratón endogámico pintando su piel con el carcinógeno químico metilcolantreno (MCA). Si el tumor inducido por MCA se reseca y se trasplanta en otros ratones singénicos, los tumores crecen. Por el contrario, si el tumor se trasplanta de nuevo en el huésped original, el ratón rechaza el tumor. El mismo ratón que se había hecho inmune a su tumor es incapaz de rechazar tumores inducidos por MCA producidos en otros ratones. Además, los linfocitos T del animal portador del tumor pueden transferir inmunidad protectora frente al tumor a otro animal sin tumor. Por tanto, las respuestas inmunitarias frente a los tumores muestran las características que permiten definir la inmunidad adaptativa, es decir, especificidad y memoria, y son mediadas por linfocitos.

La inmunogenia de los tumores implica que las células tumorales expresan antígenos que son reconocidos como extraños por el sistema inmunitario adaptativo. Como cabía predecir por los experimentos de trasplante, la defensa antitumoral es mediada principalmente por los linfocitos T.

- ***Las respuestas inmunitarias no pueden prevenir con frecuencia el crecimiento de los tumores.*** Puede haber varios motivos por los que la inmunidad antitumoral sea incapaz de erradicar las células transformadas. Primero, las células tumorales proceden de células del huésped y, por tanto, son similares a las células normales en muchos aspectos. En otras palabras, la mayoría de los tumores expresa sólo algunos antígenos que pueden ser reconocidos como no propios, y, en consecuencia, la mayoría de los tumores tiende a tener una capacidad inmunógena débil. Los tumores que provocan respuestas inmunitarias intensas incluyen los tumores inducidos por virus oncógenos, en los que los antígenos extraños son las proteínas víricas, y los tumores inducidos en animales por carcinógenos potentes, que con frecuencia producen mutaciones de los genes celulares normales. Muchos tumores naturales inducen una inmunidad débil o incluso indetectable, y los estudios de estos tumores llevaron a un considerable escepticismo sobre el concepto de la vigilancia inmunitaria. De hecho, es probable que la importancia de la vigilancia inmunitaria y de la inmunidad tumoral varíe con el tipo de tumor. Segundo, el rápido crecimiento y diseminación de los tumores puede superar a la capacidad del sistema inmunitario de erradicar las células tumorales, y el control de un tumor precisa la eliminación de todas las células malignas. Tercero, muchos tumores tienen mecanismos especializa-

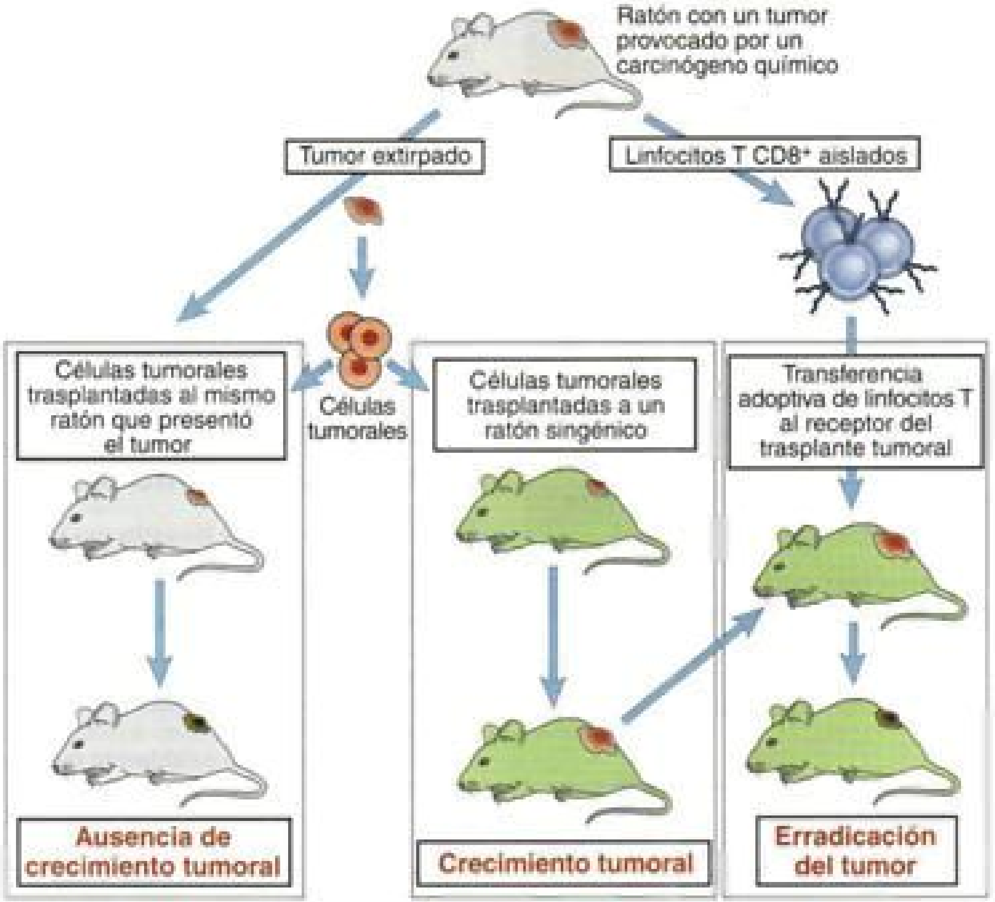

Ratón con un tumor provocado por un carcinógeno químico
Tumor extirpado
Linfocitos T CD8⁺ aislados
Células tumorales
Células tumorales trasplantadas al mismo ratón que presentó el tumor
Células tumorales trasplantadas a un ratón singénico
Transferencia adoptiva de linfocitos T al receptor del trasplante tumoral
Ausencia de crecimiento tumoral
Crecimiento tumoral
Erradicación del tumor

FIGURA 17-1 Demostración experimental de la inmunidad tumoral. Los ratones que han sido curados mediante cirugía de un tumor inducido por un carcinógeno químico (MCA) rechazan los trasplantes posteriores del mismo tumor, mientras que el tumor trasplantado crece en los ratones singénicos normales. El tumor también es rechazado por ratones normales que reciben la transferencia adoptiva de linfocitos T del animal original portador del tumor.

dos para escapar de las respuestas inmunitarias del huésped. Se volverá a estos mecanismos más adelante en este capítulo.

- ***El sistema inmunitario se puede activar por estímulos externos para matar de forma eficaz a las células tumorales y erradicar los tumores.*** Como se verá al final capítulo, esta observación ha estimulado nuevas orientaciones en la inmunoterapia antitumoral, en la que el objetivo del tratamiento es la potenciación de la respuesta antitumoral del huésped.

ANTÍGENOS TUMORALES

En cánceres humanos y animales se han identificado diversos antígenos tumorales que pueden ser reconocidos por los linfocitos T y B. En la situación experimental, como en los sarcomas murinos inducidos por MCA, con frecuencia es posible demostrar que estos antígenos provocan respuestas inmunitarias adaptativas y son las dianas de estas respuestas. También se han identificado antígenos tumorales en seres humanos, aunque los métodos utilizados en este caso no son en general adecuados para demostrar que estos antígenos pueden provocar una inmunidad antitumoral protectora. Sin embargo, es importante identificar los antígenos tumorales en seres humanos, porque pueden ser utilizados como componentes de las vacunas antitumorales, y para la inmunoterapia se pueden utilizar los anticuerpos y los linfocitos T efectores generados frente a estos antígenos.

La primera clasificación de los antígenos tumorales se basaba en sus patrones de expresión. Los antígenos que se expresan las células tumorales pero no en las células normales se denominan antígenos específicos de tumores; algunos de estos antígenos son exclusivos de tumores individuales, mientras que otros son compartidos por tumores del mismo tipo. Los antígenos tumorales que también se expresan en las células normales se denominan antígenos asociados a tumores; en la mayoría de los casos estos antígenos son constituyentes celulares normales cuya expresión es aberrante o está regulada de forma anormal en los tumores. La clasificación moderna de los antígenos tumorales se basa en la estructura molecular y el origen de los antígenos, y de esta forma se van a estudiar aquí.

La existencia de los antígenos tumorales se estableció por primera vez en experimentos de trasplante en animales, como ya se ha descrito. Los primeros intentos de purificar y caracterizar estos antígenos se basaron en la síntesis de anticuerpos monoclonales específicos para las células tumorales y la definición de los antígenos que reconocían estos antígenos. Estos anticuerpos se produjeron inmunizando a ratones con tumores procedentes de otras especies, y la mayoría de los anticuerpos antitumorales reconocían antígenos que son compartidos por diferentes tumores que se originan en los mismos tipos celulares y que también se encuentran en algunas células normales y en células de tumores benignos. Un método que se ha desarrollado más recientemente para la identificación de los antígenos tumorales que reconocen específicamente los anticuerpos del suero de los pacientes con cáncer se denomina análisis serológico de la expresión del ADN complementario recombinado (SEREX). En este método, se realiza un cribado de la expresión de genotecas de ADN complementario (ADNc) derivado del ARN del tumor de un paciente utilizando las inmunoglobulinas del suero del paciente con cáncer. De esta forma se obtienen las secuencias génicas, y se identifican los productos proteínicos predichos.

Los anticuerpos antitumorales no reconocen los péptidos asociados al complejo principal de histocompatibilidad (CPH), que son los antígenos que reconocen los linfocitos T. Es probable que los antígenos tumorales que son *reconocidos por los linfocitos T sean los principales* inductores de la inmunidad antitumoral y los candidatos más prometedores para las vacunas antitumorales. Un avance importante en la inmunología tumoral fue el desarrollo de técnicas para identificar antígenos que son reconocidos por linfocitos T específicos de tumor (cuadro 17-1). Buena parte de nuestro conocimiento de estos antígenos está limitado a los antígenos que reconocen los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8$^+$, y sólo recientemente se ha intentado identificar los antígenos que son reconocidos por los linfocitos cooperadores CD4$^+$. Los antígenos tumorales que son reconocidos por los linfocitos T CD8$^+$ son péptidos derivados de proteínas procesadas en el citosol y presentadas sobre la superficie de la célula tumoral unidas a moléculas del CPH de la clase I (véase capítulo 5). En el siguiente apartado se describen las principales clases de antígenos tumorales (figura 17-2 y tabla 17-1) y se utilizan ejemplos seleccionados de tumores humanos y animales para ilustrar la importancia de estos antígenos en la inmunidad antitumoral y su potencialidad como dianas terapéuticas.

Productos de genes mutados

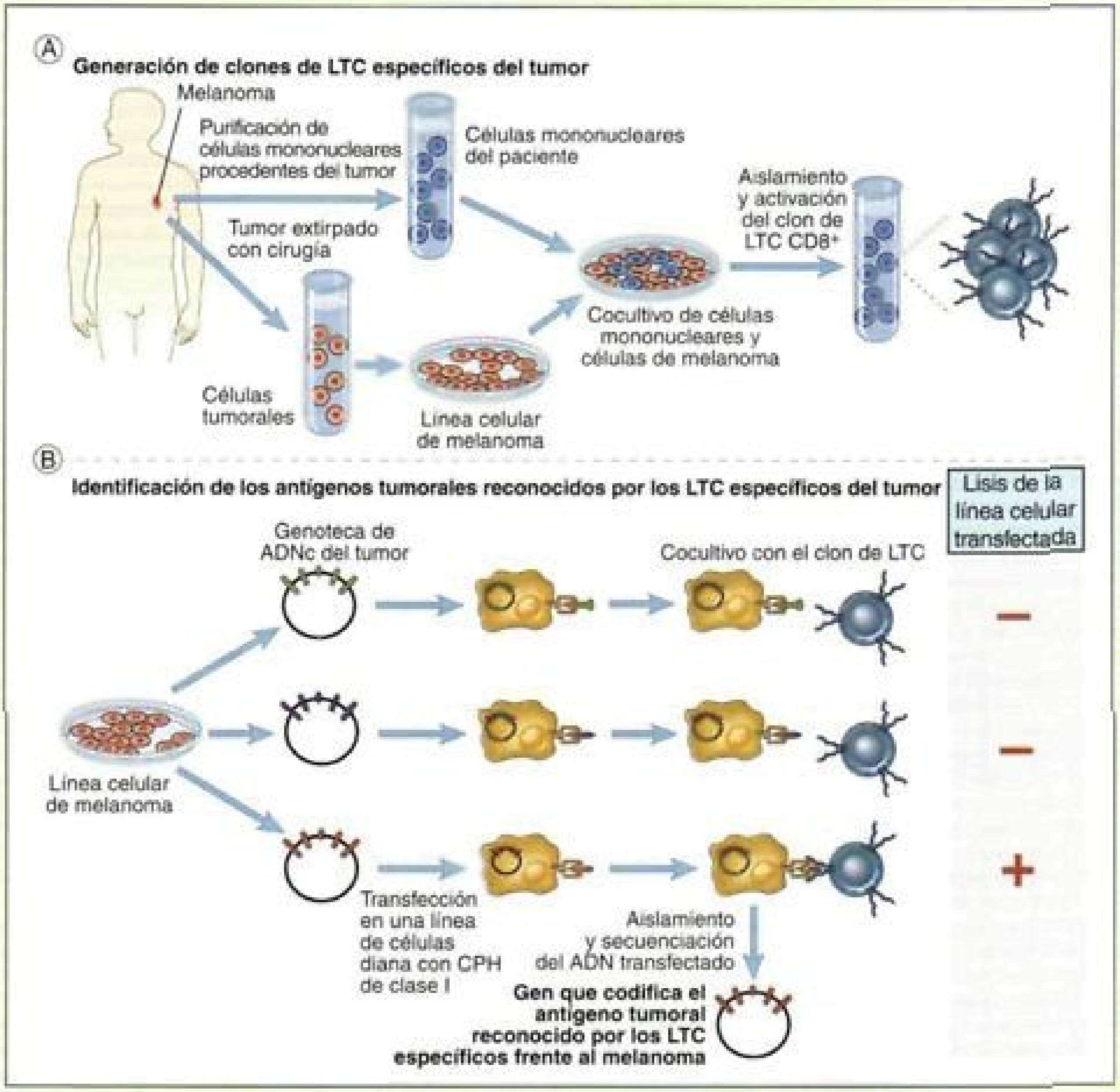
Algunos antígenos tumorales son producidos por mutantes oncógenos de genes celulares normales. Muchos tumores expresan genes cuyos productos son necesarios para la transformación maligna o para el mantenimiento del fenotipo maligno. Con frecuencia estos genes se producen mediante mutaciones puntales, eliminaciones, translocaciones cromosómicas o inserciones de genes víricos que afectan a protoncogenes celulares o genes supresores de tumores. Los productos de estos protoncogenes y genes supresores de tumores alterados son sintetizados en el citoplasma de las células tumorales, y, como cualquier otra proteína citosólica, pueden entrar en la vía del procesamiento de antígenos de la clase I. Además, estas proteínas pueden entrar en la vía de procesamiento de antígenos de la clase II en células presentadoras de antígenos (CPA) que han fagocitado células tumorales muertas. Como estos genes alterados no están presentes en las células normales, los péptidos derivados de ellos no inducen autotolerancia y pueden estimular respuestas mediadas por linfocitos T en el huésped. Algunos pacientes con cáncer tienen linfocitos T CD4$^+$ y CD8$^+$ circulantes que pueden responder a los productos de oncogenes mutados, como las proteínas Ras y bcr-Abl, y genes supresores tumorales mutados, como *p53*. Además, en animales, la inmunización con las proteínas Ras o p53 mutadas induce respuestas mediadas por LTC y de rechazo frente a los tumores que expresan estos mutantes. Sin embargo, estas proteínas no parece ser dianas importantes de los LTC específicos de tumor en la mayoría de los pacientes con diversos tumores.

Los antígenos tumorales pueden ser sintetizados por genes mutados aleatoriamente cuyos productos no se relacionan con el fenotipo transformado. Los antígenos tumorales que se definieron mediante el trasplante de tumores inducidos por carcinógenos en animales, denominados antígenos de trasplante específicos de tumor (TSTA), son mutantes de diversas proteínas celulares del huésped. Estu-

Cuadro 17-1 ▪ EN PROFUNDIDAD: IDENTIFICACIÓN DE LOS ANTÍGENOS TUMORALES RECONOCIDOS POR LOS LINFOCITOS T

Los antígenos tumorales reconocidos por los linfocitos T se han identificado mediante dos métodos principales: trasplante de tumores en roedores e identificación de los péptidos reconocidos por LTC específicos de tumor o identificación de los genes que codifican estos péptidos.

TRASPLANTE TUMORAL. Los estudios de tumores trasplantados en roedores fueron los primeros experimentos que indicaron la existencia de antígenos tumorales reconocidos por los linfocitos T. Los estudios iniciales de este tipo utilizaban sarcomas inducidos con productos químicos en roedores (véase figura 17-1 y el texto), y demostraron la existencia de antígenos de trasplante específicos de tumor (ATET) que desencadenaban respuestas inmunitarias muy específicas. Otro abordaje más reciente para caracterizar los antígenos que estimulan el rechazo por los LTC se basa en la mutagenia *in vitro* de una línea celular murina tumorígena específica y el aislamiento de variantes no tumorígenas que son rechazadas cuando se trasplantan


Ⓐ
Generación de clones de LTC específicos del tumor
Melanoma
Purificación de células mononucleares procedentes del tumor
Células mononucleares del paciente
Tumor extirpado con cirugía
Aislamiento y activación del clon de LTC CD8⁺
Cocultivo de células mononucleares y células de melanoma
Células tumorales
Línea celular de melanoma
Ⓑ
Identificación de los antígenos tumorales reconocidos por los LTC específicos del tumor
Lisis de la línea celular transfectada
Genoteca de ADNc del tumor
Cocultivo con el clon de LTC
−
−
+
Línea celular de melanoma
Transfección en una línea de células diana con CPH de clase I
Aislamiento y secuenciación del ADN transfectado
Gen que codifica el antígeno tumoral reconocido por los LTC específicos frente al melanoma

Se utilizan líneas de LTC clonados específicos de antígenos tumorales para identificar antígenos tumorales específicos. **A.** Los linfocitos T CD8⁺ aislados de la sangre, los ganglios linfáticos o los tumores de pacientes con melanoma se propagan en un cultivo estimulándolos con líneas celulares de melanoma derivadas del tumor del paciente. Se expanden linfocitos T aislados de estos cultivos para obtener líneas clonales de LTC. **B.** El ADN procedente de genotecas de melanoma se transfecta en células diana que expresan el CPH de la clase I. Se analizan los genes que sensibilizan a las células diana para su lisis por los LTC específicos del melanoma para identificar los antígenos proteínicos del melanoma que son reconocidos por los LTC del paciente.

a ratones singénicos. En este sistema, la línea celular tumorígena no expresa ATET y, por tanto, crece sin control cuando se inyecta en un animal receptor, aunque la línea celular sometida a mutágenos sí expresa antígenos proteínicos mutantes que inducen su rechazo. La función de los LTC en el proceso de rechazo en este modelo se ha establecido mediante experimentos de trasferencia adoptiva y mediante la propagación de clones de LTC que reconocen el tumor, como se analiza más adelante. En algunas de estas variantes tumorales se han clonado los genes reales que codifican los antígenos de rechazo por métodos que se describen más adelante.

GENERACIÓN DE CLONES DE LTC ESPECÍFICOS DE TUMOR. *El establecimiento de líneas de LTC clonadas que* reconocen antígenos tumorales ha sido un avance fundamental en la identificación de los antígenos tumorales, porque estos clones constituyen sondas sensibles para identificar antígenos tumorales que probablemente sean importantes dianas de las respuestas inmunitarias antitumorales del huésped. Este método es particularmente útil para los tumores humanos, cuya inmunogenia no se puede estudiar fácilmente mediante trasplante en animales. Se han generado muchas líneas de LTC clonadas específicas de tumores humanos, particularmente melanomas, a partir de los linfocitos T de los pacientes. Los melanomas, que son tumores malignos de melanocitos, son con frecuencia tumores resecables con cirugía y fácilmente accesibles que se pueden cultivar en un cultivo hístico. Los LTC específicos estos tumores se pueden propagar y clonar posteriormente cultivando linfocitos T procedentes de un paciente con melanoma con células derivadas del melanoma del paciente. Los linfocitos T se pueden aislar a partir de la sangre periférica, los ganglios linfáticos que drenan el tumor o los linfocitos que infiltran realmente el tumor *in vivo*. Como los linfocitos T y el tumor proceden del mismo individuo, la restricción por el CPH de los linfocitos T concuerda con los alelos del CPH que expresa el tumor. En estos cocultivos se estimula el crecimiento de los LTC que reconocen los antígenos peptídicos que presentan las células tumorales, y los clones derivados de una única célula se propagan en IL-2 mediante técnicas de dilución limitante (véase figura).

IDENTIFICACIÓN DE LOS ANTÍGENOS RECONOCIDOS POR LOS LINFOCITOS T. La identificación de los antígenos peptídicos que inducen respuestas de LTC en pacientes con tumores y la identificación de los genes que codifican las proteínas de las que derivan estos péptidos se han basado en líneas de LTC específicos de tumor clonados. Estos antígenos tumorales se han identificado mediante dos métodos. Primero, se utiliza un método bioquímico directo en el que los péptidos unidos a las moléculas del CPH de la clase I de la célula tumoral se separan mediante tratamiento con ácido y se fraccionan mediante cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) de fase inversa. Se estudia la capacidad de las fracciones de sensibilizar a células diana no tumorales con CPH compatible para que sean lisadas por un clon de LTC específicos de tumor. Esta estrategia depende de tener una célula diana que exprese las moléculas del CPH de la clase I para las cuales sea específico el clon de LTC, pero que normalmente no exprese el antígeno tumoral, y de la posibilidad de cargar estas moléculas del CPH de la superficie celular con los péptidos *exógenos purificados* mediante CLAR. Después se analizan mediante espectrometría de masas las fracciones peptídicas que sensibilizan a las células diana para determinar sus secuencias de aminoácidos. Una vez que se conoce la secuencia del péptido, puede ser posible compararla con bases de datos de secuencias de proteínas para ver si coincide con alguna proteína caracterizada previamente y para determinar si hay alguna mutación puntual en las secuencias normales.

El segundo método para identificar antígenos tumorales es la clonación molecular de los genes que codifican estos antígenos (véase figura). Este método se basa en la preparación de una genoteca de ADNc a partir de una línea celular tumoral que contiene genes que codifican todas las proteínas tumorales. La genoteca se prepara en constructos moleculares que permitirán la expresión constitutiva de los genes cuando se introduzcan en las líneas celulares. El conjunto del ADN de una genoteca de este tipo se transfecta en una línea celular que expresa un alelo del CPH de la clase I que también expresa el tumor, y se estudia la sensibilidad de las células transfectadas a la lisis por un clon de LTC antitumorales. Los conjuntos de ADN que sensibilizan a la línea celular diana contienen el gen que codifica el antígeno proteínico reconocido por el clon de LTC. Múltiples rondas de transfecciones utilizando subfracciones cada vez más pequeñas del conjunto de ADN deben llevar al aislamiento del gen relevante único. Después se puede determinar la secuencia del gen, y se pueden establecer comparaciones con genes conocidos. Se pueden estudiar péptidos sintéticos que corresponden a diferentes regiones de la proteína codificada para determinar su capacidad de sensibilizar a las células diana de una manera muy similar al abordaje de la separación peptídica. Se ha utilizado con éxito tanto el método bioquímico como el método genético para identificar los antígenos del melanoma humano que estimulan respuestas mediadas por LTC en los pacientes con melanoma.

dios con sarcomas inducidos con productos químicos en roedores, como los que se ilustran en la figura 17-1, establecieron que diferentes tumores de roedores, todos inducidos *por el mismo carcinógeno, expresaban diferentes antígenos* de trasplante. Por ejemplo, un sarcoma inducido por MCA generará inmunidad protectora frente a sí mismo, pero no frente a otros sarcomas inducidos por MCA, aun cuando ambos tumores deriven del mismo tipo celular anormal en el mismo ratón. Actualmente se sabe que los antígenos tumorales identificados con estos experimentos son péptidos derivados de proteínas propias mutantes y presentados en forma de complejos péptido-CPH de la clase I capaces de estimular a los LTC. Estos antígenos son muy variados porque los carcinógenos que inducen los tumores pueden producir mutaciones de forma aleatoria en prácticamente cualquier gen del huésped, y la vía presentadora de antígenos del CPH de la clase I puede presentar péptidos de cualquier proteína citosólica mutada en cada tumor. Las proteínas celulares mutadas se encuentran con más frecuencia en tumores *animales inducidos por carcinógenos químicos o por radiación* que en los cánceres humanos naturales, probablemente porque los carcinógenos químicos y la radiación producen mutaciones en muchos genes celulares. Sin embargo, los ATET de los tumores experimentales en animales son importantes para el estudio de los cánceres humanos en dos sentidos. Primero, el hallazgo de los ATET fue el primer resultado que demostró que las respuestas inmunitarias adaptativas pueden ser capaces de controlar los tumores. Segundo, también se ha demostrado en los cánceres humanos el principio general de que las proteínas del huésped mutadas pueden actuar como antígenos tumorales, que también procedió de estudios de ATET en animales.

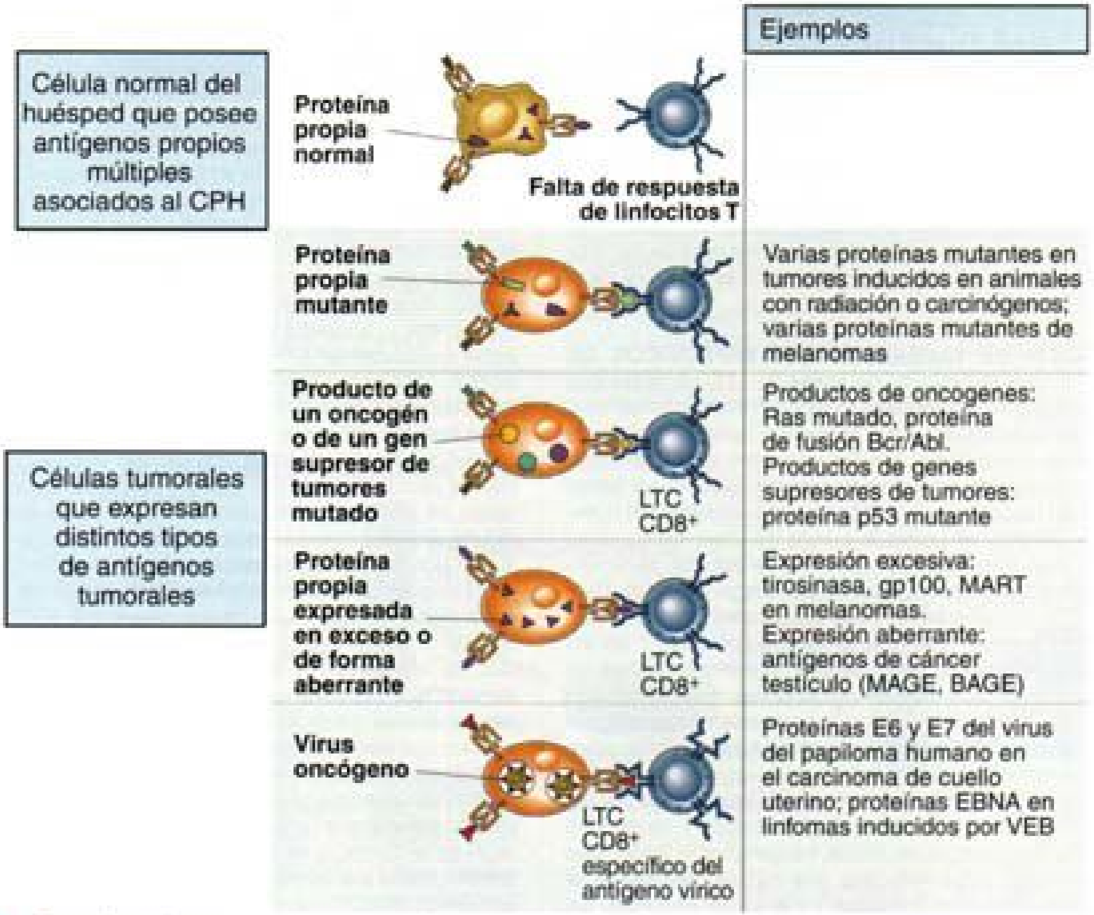

Ejemplos
Célula normal del huésped que posee antígenos propios múltiples asociados al CPH
Proteína propia normal
Falta de respuesta de linfocitos T
Proteína propia mutante
Varias proteínas mutantes en tumores inducidos en animales con radiación o carcinógenos; varias proteínas mutantes de melanomas
Células tumorales que expresan distintos tipos de antígenos tumorales
Producto de un oncogén o de un gen supresor de tumores mutado
LTC CD8+
Productos de oncogenes: Ras mutado, proteína de fusión Bcr/Abl. Productos de genes supresores de tumores: proteína p53 mutante
Proteína propia expresada en exceso o de forma aberrante
LTC CD8+
Expresión excesiva: tirosinasa, gp100, MART en melanomas. Expresión aberrante: antígenos de cáncer testículo (MAGE, BAGE)
Virus oncógeno
LTC CD8+ específico del antígeno vírico
Proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano en el carcinoma de cuello uterino; proteínas EBNA en linfomas inducidos por VEB

FIGURA 17-2 Tipos de antígenos tumorales reconocidos por los linfocitos T. Los antígenos tumorales reconocidos por los linfocitos T CD8+ específicos de tumor pueden ser formas mutadas de proteínas propias normales, productos de oncogenes, proteínas propias expresadas de forma excesiva o aberrante, o productos de virus oncógenos.

Proteínas celulares con expresión anormal

Los antígenos tumorales pueden ser proteínas celulares normales que se expresan de forma anormal en las células tumorales y provocan respuestas inmunitarias. Se han identificado muchos antígenos de este tipo en tumores humanos, como melanomas, mediante la clonación molecular de los antígenos que son reconocidos por los linfocitos T procedentes de pacientes portadores de tumores (véase cuadro 17-1). Una de las sorpresas que se produjeron en estos estudios fue que algunos antígenos tumorales son proteínas normales que se producen en concentraciones bajas en células normales y que se sobreexpresan en células tumorales (véase tabla 17-1). Uno de estos antígenos es la tirosinasa, una enzima que participa en la biosíntesis de la melanina y que se expresa sólo en los melanocitos normales y en los melanomas. Clones tanto de LTC CD8+ restringidos por el CPH de la clase I como de linfocitos T CD4+ restringidos por el CPH de la clase II de pacientes con melanoma reconocen péptidos derivados de la tirosinasa. A primera vista es sorprendente que estos pacientes puedan responder a un antígeno propio normal. La explicación probable es que la tirosinasa es normalmente sintetizada en cantidades tan pequeñas y en tan pocas células que no es reconocida por el sistema inmunitario y no induce tolerancia. El hallazgo de las respuestas mediadas por linfocitos T específicos para la tirosinasa en los pacientes plantea la posibilidad de que las vacunas contra la tirosinasa puedan estimular estas respuestas frente a los melanomas; se están realizando estudios clínicos con estas vacunas.

Los antígenos de cáncer/testículo son proteínas que se expresan en los gametos y en los trofoblastos, y en muchos tipos de cánceres, pero no en los tejidos somáticos normales. Los primeros antígenos de cáncer/testículo se identificaron mediante la clonación de genes de melanomas humanos que codificaban antígenos proteínicos celulares reconocidos por clones de LTC específicos de melanoma procedentes de pacientes portadores de melanomas. Estos antígenos se denominaron proteínas MAGE, y posteriormente se encontró que se expresaban en otros tumores además de los melanomas, como los carcinomas de vejiga, mama, piel, pulmón y próstata, y algunos sarcomas, así como en los testículos normales. Después de la identificación de los genes de las proteínas MAGE se han identificado otras familias de genes no relacionados que codifican antígenos del melanoma reconocidos por clones de LTC derivados de pacientes con melanoma. Al igual que las proteínas MAGE, estos otros antígenos del melanoma están silentes en la mayoría de los tejidos normales, excepto los testículos y los trofoblastos de la placenta, pero se expresan en diversos tumores malignos. Actualmente se han identificado más de 44 familias de antígenos de cáncer/testículo diferentes. Aproximadamente la mitad son codificados por genes del cromosoma X, mientras que el resto son codificados por genes distribuidos por

Tabla 17-1. Antígenos tumorales

Tipo de antígeno	Ejemplos de antígenos tumorales humanos
Productos de oncogenes, genes supresores de tumores	Oncogenes: mutaciones de Ras (aproximadamente el 10% de los carcinomas humanos), producto p210 de reorganizaciones de Bcr/Abl (LMC), sobrexpresión de Her-2/neu (carcinomas de mama y de otro tipo) Genes supresores tumorales: p53 mutado (presente aproximadamente en el 50% de los tumores humanos)
Mutaciones de genes celulares que no participan en la génesis de tumores	Mutación de p91A en el mastocitoma murino mutagenizado; diversas proteínas mutantes en melanomas reconocidos por los LTC
Productos de genes que son silentes en la mayoría de los tejidos normales	Antígenos de cáncer/testículo que se expresan en melanomas y muchos carcinomas; normalmente se expresan principalmente en el testículo y la placenta
Productos de genes expresados en exceso	Tirosinasa, gp100, MART en melanomas (se expresa normalmente en melanocitos)
Productos de virus oncógenos	Proteínas E6 y E7 del virus del papiloma (carcinomas cervicales) Proteína EBNA-1 del VEB (linfomas asociados al VEB, carcinoma nasofaríngeo) Antígeno T del SV40 (tumores inducidos por el SV-40 en roedores)
Antígenos oncofetales	Antígeno carcinoembrionario (CEA) en muchos tumores, también se expresa en el hígado y en otros tejidos durante la inflamación Alfa-fetoproteína (AFP)
Glucolípidos y glucoproteínas	GM_2 y GD_2 en los melanomas
Antígenos de diferenciación que normalmente están presentes en el tejido de origen	Antígeno específico de la próstata Marcadores de linfocitos: CD10, CD20, idiotipos de Ig en linfocitos B

Abreviaturas: EBNA, antígeno nuclear de Epstein-Barr; Ig, inmunoglobulina; LMC, leucemia mieloide crónica; LTC, linfocito T citotóxico; MART, antígeno del melanoma reconocido por los linfocitos T; VEB, virus de Epstein- Barr.

todo el genoma. Aunque se ha mostrado que algunos antígenos de cáncer/testículo regulan la transcripción o la producción de otros genes, se desconoce la función de la mayoría de los antígenos de cáncer/testículo. En general no son necesarios para el fenotipo maligno de las células, y sus secuencias son idénticas a las de los genes correspondientes de las células normales; es decir, no están mutados. Actualmente se están utilizando en estudios de vacunas antitumorales varios antígenos de cáncer/testículo ligados al cromosoma X.

Antígenos de los virus oncógenos

Los productos de los virus oncógenos actúan como antígenos tumorales y desencadenan respuestas específicas de linfocitos T que pueden erradicar los tumores. Los virus de ADN están implicados en la aparición de diversos tumores en seres humanos y animales de experimentación. Los ejemplos en seres humanos incluyen el virus de Epstein-Barr (VEB), que se asocia a los linfomas de linfocitos B y el carcinoma nasofaríngeo (cuadro 17-2), y el virus del papiloma humano (VPH), que se asocia a carcinoma cervical. Los papovavirus, como el poliomavirus y el virus de los simios 40 (SV- 40), y los adenovirus inducen tumores malignos en roedores recién nacidos o adultos inmunodeficientes. En la mayoría de estos tumores inducidos por virus de ADN, los antígenos proteínicos codificados por el virus se encuentran en el núcleo, el citoplasma o la membrana plasmática de las células tumorales. Estas proteínas de síntesis endógena pueden ser procesadas, y los complejos de los péptidos víricos procesados con las moléculas del CPH de la clase I se pueden expresar en la superficie de las células tumorales. Como los péptidos víricos son antígenos extraños, los tumores inducidos por virus de ADN se encuentran entre los tumores más inmunógenos que se conocen.

La capacidad de la inmunidad adaptativa de evitar el crecimiento de los tumores inducidos por virus de ADN se ha establecido a partir de muchas observaciones.

- Los linfomas asociados al VEB y los cánceres cutáneos y de cuello uterino asociados al VPH aparecen con más frecuencia en individuos inmunodeprimidos, como los receptores de aloinjertos que reciben tratamiento inmunodepresor y los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), que en los individuos normales.
- La infección por adenovirus induce tumores con mucha más frecuencia en ratones neonatales o deficitarios en linfocitos T que en ratones adultos normales.

Cuadro 17-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: RELACIONES ENTRE EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR, LAS NEOPLASIAS MALIGNAS Y LA INMUNODEFICIENCIA

El VEB es un virus de ADN bicatenario de la familia de los virus del herpes. El virus se transmite por la saliva, infecta las células epiteliales de la nasofaringe y los linfocitos B, y es ubicuo en poblaciones humanas de todo el mundo. Infecta a los linfocitos B humanos uniéndose específicamente al receptor del complemento de tipo 2 (CR2 o CD21), seguido por la endocitosis mediada por un receptor y la fusión de la cubierta vírica con la membrana de los endosomas. Se pueden producir dos tipos de infecciones celulares. En una infección lítica se sintetiza ADN, ARN y proteínas del virus, seguido por el ensamblado de las partículas víricas y la lisis de la célula infectada. De forma alternativa, se puede producir una infección no lítica latente en la que el ADN vírico se mantiene en un episoma en las células infectadas. En las células infectadas se pueden detectar diversos antígenos codificados por el virus. En las primeras fases de las infecciones líticas se expresan al menos seis antígenos nucleares de Epstein-Barr (EBNA), que también se pueden expresar en algunas células infectadas en forma latente. Otras dos proteínas, denominadas proteínas de membrana latentes (LMP), se expresan en la superficie de las células infectadas de forma latente. Los antígenos víricos se expresan típicamente en los linfocitos B vírgenes y activados recientemente e infectados, pero no en los linfocitos B de memoria. Otros antígenos de proteínas estructurales del virus, como los antígenos de la cápside vírica (VCA), se expresan dentro de las células infectadas y en las partículas víricas liberadas durante las infecciones líticas.

El VEB tiene efectos profundos sobre el crecimiento de los linfocitos B *in vitro*. Este virus es un activador policlonal de la proliferación de los linfocitos B independiente de los linfocitos T. El VEB inmortaliza a los linfocitos B humanos de modo que proliferan indefinidamente en cultivo. Las líneas de linfocitos B linfoblastoides resultantes están infectadas de forma latente por el virus, expresan EBNA y LMP-1 y tienen un fenotipo maligno, como se demuestra por su trasplante en ratones inmunodeficientes. Se ha mostrado que cinco EBNA y LMP son fundamentales para la transformación de los linfocitos B en células inmortales. La cola citoplásmica de LMP-1 se une a las moléculas de transducción de señales fisiológicas TRAF-1 y TRAF-2, que normalmente transducen señales procedentes de la ocupación de los receptores del TNF y de la importante molécula de activación de los linfocitos B CD40 (véase capítulo 12, cuadro 12-1). Por este mecanismo, parece que el VEB se apropia de una vía normal de activación de los linfocitos B para favorecer la proliferación de los linfocitos a los que infecta el virus y en los que vive.

El espectro de secuelas clínicas de la infección por el VEB es amplio. La mayoría de las personas se infecta durante la infancia; no tienen ningún síntoma, y la replicación vírica aparentemente es controlada por respuestas inmunitarias humorales y mediadas por linfocitos T. En adultos jóvenes o infectados previamente típicamente se produce mononucleosis infecciosa después de la infección por el VEB. Esta enfermedad se caracteriza por faringitis, fiebre y linfadenopatía generalizada. En la sangre periférica de los pacientes con mononucleosis infecciosa abundan los linfocitos grandes morfológicamente atípicos. La mayor parte de estas células son LTC; de hecho, en las infecciones agudas hasta el 10% de todos los linfocitos T CD8$^+$ de la sangre pueden ser específicos para el VEB, y números pequeños de estos LTC pueden persistir durante toda la vida. Los individuos sanos infectados previamente albergan el virus durante el resto de sus vidas en linfocitos B infectados de forma latente y con frecuencia en el epitelio nasofaríngeo. Se estima que uno de cada millón de linfocitos B de un individuo infectado previamente está infectado de forma latente. Es importante señalar que la infección por el VEB es uno de los factores causales para la aparición de algunos tumores malignos, como el carcinoma nasofaríngeo en poblaciones chinas, el linfoma de Burkitt en el África ecuatorial y el linfoma de linfocitos B en pacientes inmunodeprimidos.

Hay datos convincentes de que la inmunidad mediada por linfocitos T es necesaria para el control de las infecciones por el VEB, y, en particular, para la destrucción de los linfocitos B infectados por el VEB. Primero, los individuos con deficiencias de la inmunidad mediada por los linfocitos T son proclives a infecciones agudas incontroladas, diseminadas y mortales por el VEB. Segundo, los linfocitos B infectados por el VEB aislados de pacientes con mononucleosis infecciosa se pueden propagar *in vitro* indefinidamente, pero sólo si se eliminan los linfocitos T o si se inactivan con fármacos como ciclosporina. De hecho, la inmortalización de los linfocitos B normales de la sangre periférica por una infección *in vitro* por el VEB sólo tiene éxito si se retiran o se inactivan los linfocitos T del donante. Tercero, hay LTC específicos para los antígenos codificados por el VEB, como EBNA y LMP, en pacientes con mononucleosis infecciosa aguda y en pacientes en recuperación. Se han establecido *in vitro* líneas celulares de LTC clonados que lisan específicamente linfocitos B infectados por el VEB, y estos LTC la mayoría de las veces reconocen fragmentos peptídicos de las proteínas EBNA o LMP asociadas a moléculas de CPH de la clase I. Los linfocitos T específicos VEB son necesarios *in vivo* para reducir el número de linfocitos B infectados, pero se pueden encontrar linfocitos B infectados de forma latente hasta en el 90% de las personas de todo el mundo. La pérdida de la inmunidad normal mediada por los linfocitos T permite que estos linfocitos B infectados progresión hacia su transformación maligna. La infusión de LTC específicos del VEB restaura el equilibrio normal y proporciona protección frente al crecimiento de tumores malignos de linfocitos B.

La epidemiología y la genética molecular del linfoma de Burkitt y de otros linfomas asociados al VEB han sido del tema de muchos estudios, que ofrecen conocimientos fascinantes sobre diversos aspectos de la oncogenia vírica y la inmunidad tumoral. El linfoma de Burkitt es un tipo histológico de tumor maligno de los linfocitos B formado por linfocitos B malignos pequeños y monótonos. La forma africana de la enfermedad es endémica en regiones en las que son frecuentes las infecciones por el VEB y por el paludismo. En estas regiones el tumor aparece con frecuencia en niños pequeños, y con frecuencia comienza en la mandíbula. Prácticamente el 100% de los pacientes con linfoma de Burkitt africano tiene datos de una infección previa por el VEB, y sus tumores habitualmente contienen el genoma del VEB y expresan antígenos codificados por el VEB. Se sabe que las infecciones palúdicas en esta población producen inmunodeficiencias de los linfocitos T, y esta asociación podría ser el vínculo entre la infección por el VEB y la aparición del linfoma. El linfoma de Burkitt esporádico se produce con menos frecuencia en otras partes del mundo, y aunque estos tumores de linfocitos B son similares histológicamente a la forma endémica, sólo aproximadamente el 20% es portador del genoma del VEB. Las células del linfoma de Burkitt tanto endémico como esporádico tienen translocaciones cromosómicas recíprocas que afectan a los *locus* de los genes de las Ig y al gen *MYC* celular del cromosoma 8.

Los linfomas de linfocitos B se producen con una frecuencia elevada en individuos con inmunodeficiencia de los linfocitos T, como los individuos con inmunodeficiencias congénitas, los pacientes con sida y los receptores de aloinjertos renales o cardíacos que reciben fármacos inmunodepresores. Sólo se puede considerar que algunos de estos tumores son linfomas de Burkitt de acuerdo con su aspecto histológico. Independientemente de este, muchos de estos tumores están infectados de forma latente por el VEB, al igual que el linfoma de Burkitt. Un subgrupo aún menor también contiene translocaciones de *MYC* al *locus* de las Ig.

Estas observaciones se pueden resumir en una hipótesis sobre la patogenia de los tumores de los linfocitos B asociados al VEB. Los niños africanos con paludismo, los receptores de aloinjertos, los niños con inmunodeficiencias congénitas y los pacientes con sida tienen alteraciones de la función de los linfocitos T. Debido a una deficiencia de los linfocitos T específicos del VEB, la proliferación policlonal de los linfocitos B inducida por el VEB no está controlada. Esta proliferación exuberante de los linfocitos B aumenta la probabilidad de que se produzcan errores durante la replicación del ADN, incluyendo translocaciones de oncogenes. Los *locus* de las Ig son sitios accesibles para las translocaciones en comparación con otros *locus* de los linfocitos B. La translocación del gen *MYC* al *locus* de las Ig da lugar a una alteración de la regulación de la transcripción y a la expresión anormal de *MYC*, y esta alteración parece estar relacionada causalmente con la transformación maligna y el crecimiento excesivo de un clon neoplásico de linfocitos. Muchos tumores que expresan proteínas de VEB en pacientes inmunodeprimidos no tienen translocaciones de *MYC*, y las proteínas que codifica el genoma del VEB integrado pueden ser suficientes para producir linfomas. Este esquema hipotético predice que en las primeras fases de su evolución, los tumores de linfocitos B asociados al VEB pueden ser policlonales porque se originan a partir de una población de linfocitos B normales estimulados policlonalmente. Posteriormente, uno o varios clones pueden obtener ventajas de crecimiento selectivas, tal vez debido a la alteración de la regulación de *MYC* o de otros genes celulares o víricos. En consecuencia, la proliferación policlonal se transforma en un tumor monoclonal u oligoclonal. De hecho, se ha demostrado que ocurre esto mediante análisis de inmunotransferencia de Southern de las reorganizaciones de los genes de las Ig en algunos tumores de linfocitos B que expresan proteínas de VEB en pacientes inmunodeprimidos.

- Los experimentos de trasplante de tumores del tipo que se ilustra en la figura 17-3 han mostrado que se puede inmunizar específicamente a los animales frente a tumores inducidos por virus de ADN, y rechazarán los trasplantes de estos tumores. Al contrario que los antígenos de tumores inducidos por MCA, que son los productos de genes celulares mutados de manera aleatoria, los antígenos tumorales codificados por virus no son exclusivos de cada tipo tumoral, sino que son compartidos por todos los tumores inducidos por el mismo tipo de virus.
- La inmunización de animales de experimentación con el virus SV-40 y con adenovirus produce inmunidad protectora frente a la aparición de tumores inducidos por cada uno de estos virus, y la inmunidad es mediada por LTC restringidos por el CPH de la clase I específicos para los antígenos de ese virus.
- La inmunización de mujeres con las proteínas de la cubierta del virus del papiloma humano (VPH) previene la aparición de lesiones precancerosas en el cuello uterino.

Por tanto, un sistema inmunitario competente puede participar en la vigilancia frente a los tumores inducidos por un virus debido a su capacidad de reconocer y destruir las células infectadas por el virus. De hecho, el concepto de vigilancia inmunitaria frente a los tumores está mejor establecido para los tumores inducidos por virus de ADN que para cualquier otro tipo de tumor.

Los virus tumorales de ARN (retrovirus) son causas importantes de tumores en los animales. Los productos de los oncogenes retrovíricos teóricamente tienen las mismas propiedades antigénicas potenciales que los oncogenes celulares mutados, y experimentalmente se pueden observar respuestas inmunitarias humorales y celulares frente a los productos de los genes retrovíricos. El único retrovirus humano bien definido que se sabe que produce tumores es el virus linfotrófico de los linfocitos T humanos 1 (HTLV-1), la causa de la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (LTA), un tumor maligno de linfocitos T $CD4^+$. Aunque en individuos infectados por el virus se han demostrado respuestas inmunitarias específicas frente a antígenos codificados por el HTLV-1, no está claro si tienen alguna función en la inmunidad protectora frente a la aparición de tumores. Además, los pacientes con LTA tienen con frecuencia una inmunodepresión profunda, probablemente porque el virus infecta a los linfocitos T $CD4^+$ e induce alteraciones funcionales en estas células.

Antígenos oncofetales

Los antígenos oncofetales son proteínas que se expresan en concentraciones elevadas en las células cancerosas y en los tejidos fetales normales en desarrollo, pero no en los tejidos adultos. Se piensa que los genes que codifican estas proteínas son silenciados durante el desarrollo, y que la represión desaparece con la transformación maligna. Los antígenos oncofetales se identifican con anticuerpos generados en otras especies, y su principal importancia es que proporcionan marcadores que facilitan el diagnóstico tumoral. A medida que han mejorado las técnicas para detectar estos antígenos, se ha hecho evidente que su expresión en los adultos no está limitada a los tumores. Las proteínas están aumentadas en los tejidos y la circulación en diversas enfermedades inflamatorias y se encuentran en cantidades pequeñas incluso en tejidos normales. No hay datos de que los antígenos oncofetales sean inductores o dianas importantes de la inmunidad antitumoral. Los dos antígenos oncofetales mejor caracterizados son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la α-fetoproteína (AFP).

El CEA (CD66) es una proteína integral de membrana muy glucosilada que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig). Es una molécula de adhesión intercelular que actúa favoreciendo la unión de las células tumorales entre sí. La expresión elevada del CEA está restringida normalmente a las células del tubo digestivo, el páncreas y el hígado durante los dos primeros trimestres de la gestación, y se ve una expresión baja en la mucosa colónica adulta normal y en la mama lactante. La expresión del CEA aumenta en muchos carcinomas de colon, páncreas, estómago y mama, y en estos pacientes está aumentada su concentración sérica. La concentración sérica de CEA se utiliza para monitorizar la presencia o la recurrencia de los tumores después del tratamiento. La utilidad del CEA como marcador diagnóstico de cáncer está limitada por el hecho de que el CEA sérico también puede estar elevado en el contexto de enfermedades no neoplásicas, como enfermedades inflamatorias crónicas del intestino y del hígado.

La AFP es una glucoproteína circulante que normalmente es sintetizada y secretada durante la vida fetal por el saco vitelino y el hígado. La concentración sérica fetal puede ser de hasta 2 a 3 mg/mL, pero durante la vida adulta la proteína es sustituida por la albúmina, y en el suero hay sólo concentraciones bajas. La concentración sérica de AFP puede estar elevada significativamente en pacientes con carcinoma hepatocelular, tumores de células germinales y, ocasionalmente, cánceres gástricos y pancreáticos. La elevación de la concentración sérica de AFP es un indicador útil de tumores hepáticos o de células germinales avanzados o de recurrencia de estos tumores después del tratamiento. Además, la detección de AFP en cortes tisulares mediante técnicas inmunohistoquímicas puede ayudar a la identificación anatomopatológica de las células tumorales. La utilidad diagnóstica de la AFP como marcador tumoral está limitada por el hecho de que también se encuentran concentraciones séricas elevadas en enfermedades no neoplásicas, como la cirrosis hepática.

Antígenos glucolipídicos y glucoproteínicos alterados

La mayoría de los tumores humanos y experimentales expresa concentraciones mayores de lo normal o formas anormales de glucoproteínas y glucolípidos de superficie, que pueden ser marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas. Estas moléculas alteradas incluyen gangliósidos, antígenos de los grupos sanguíneos y mucinas. Algunos aspectos del fenotipo maligno de los tumores, incluyendo la invasión hística y el comportamiento metastásico, pueden reflejar la alteración de las propiedades de la superficie celular debido a la síntesis anormal de glucolípidos y glucoproteínas. En los animales se han generado muchos anticuerpos que reconocen los grupos carbohidrato o los núcleos peptídicos de estas moléculas. Aunque la mayoría de los epítopos que reconocen estos anticuerpos no se expresa de forma específica en los tumores, están presentes a mayores concentraciones en las células cancerosas que en las células normales. Esta clase de antígenos asociados a tumores es una diana para el tratamiento antineoplásico con anticuerpos específicos.

Entre los glucolípidos que se expresan en concentraciones elevadas en los melanomas están los gangliósidos GM_2, GD_2 y GD_3. Se están realizando estudios clínicos en pacientes con melanoma de anticuerpos anti-GM_2 y anti-GD_3 y de inmunización con vacunas que contienen GM_2. Las mucinas son glucoproteínas de elevado peso molecular que contienen numerosas cadenas laterales de carbohidratos con enlaces O sobre un núcleo polipeptídico. Los tumores tienen con frecuencia una alteración de la regulación de la expresión de las enzimas que sintetizan estas cadenas laterales de carbohidratos, lo que da lugar a la aparición de epítopos específicos de tumor en las cadenas laterales de carbohidratos o en el núcleo polipeptídico expuesto de forma anormal. Varias mucinas han sido el objetivo de estudios diagnósticos y terapéuticos, como CA-125 y CA-19-9, que se expresan los carcinomas ováricos, y MUC-1, que se expresa en los carcinomas de mama. Al contrario que muchas mucinas, MUC-1 es una proteína integral de membrana que se expresa normalmente sólo en la superficie apical del epitelio ductal de la mama, una localización que está relativamente resguardada del sistema inmunitario. Sin embargo, en los carcinomas ductales de la mama la molécula se expresa de forma no polarizada y contiene nuevos epítopos de carbohidratos y péptidos específicos del tumor que se pueden detectar con anticuerpos monoclonales murinos. Los epítopos peptídicos inducen respuestas tanto humorales como mediadas por linfocitos T en pacientes con cáncer y, por tanto, se están considerando como candidatos para vacunas antitumorales.

Antígenos de diferenciación específicos de tejido

Los tumores expresan moléculas que normalmente están presentes en las células de origen. Estos antígenos se denominan antígenos de diferenciación porque son específicos de linajes particulares o de determinadas fases de la diferenciación de varios tipos celulares. Su importancia radica en que son posibles dianas para la inmunoterapia y para la identificación del tejido de origen de los tumores. Por ejemplo, varios antígenos del melanoma que son dianas de los LTC en pacientes son antígenos de diferenciación de los melanocitos, como la tirosinasa, que ya se ha mencionado. Se pueden diagnosticar los linfomas como tumores derivados de los linfocitos B por la detección de marcadores de superficie característicos de esta estirpe celular, como CD10 (denominado previamente antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda, o CALLA) y CD20. Los anticuerpos frente a estas moléculas también se utilizan para la inmunoterapia antitumoral. Los determinantes idiotípicos de las Ig de superficie de una población clonal de linfocitos B son marcadores de ese clon de linfocitos B, porque todos los demás linfocitos B expresan idiotipos diferentes. Por tanto, el idiotipo de la Ig es un antígeno tumoral muy específico de los linfomas y leucemias de linfocitos B. Estos antígenos de diferenciación son moléculas propias normales y, por tanto, habitualmente no inducen respuestas inmunitarias intensas en pacientes portadores de tumores.

RESPUESTAS INMUNITARIAS FRENTE A LOS TUMORES

Se ha mostrado que los mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa destruyen células tumorales *in vitro*. El reto para los inmunólogos tumorales es determinar cuáles de estos mecanismos pueden contribuir a las respuestas inmunitarias protectoras frente a los tumores *in vivo*, y potenciar estos mecanismos efectores de formas que sean específicas de tumor. En esta sección se revisan los datos sobre la destrucción de tumores mediante diversos mecanismos efectores inmunitarios y se analiza cuáles tienen mayor probabilidad de ser importantes en relación con los tumores humanos.

Respuestas inmunitarias innatas frente a los tumores

Gran parte de los primeros estudios sobre las funciones de las células efectoras del sistema inmunitario innato, incluyendo los linfocitos NK y los macrófagos, se centraron en la capacidad de estas células de destruir las células tumorales cultivadas.

Linfocitos NK

Los linfocitos NK destruyen muchos tipos de células tumorales, especialmente células que tienen una reducción de la expresión de CPH de la clase I, pero que expresan ligandos para los receptores activadores de los linfocitos NK. *In vitro* los linfocitos NK pueden destruir a células infectadas por virus y a ciertas líneas celulares tumorales, especialmente de tumores hematopoyéticos. Los linfocitos NK también responden a la falta de moléculas del CPH de la clase I, porque el reconocimiento de las moléculas de CPH de la clase I proporciona señales inhibidoras a los linfocitos NK (véase capítulo 2, figura 2-10). Como se verá más adelante, algunos tumores pierden la expresión de las moléculas del CPH de la clase I, tal vez como consecuencia de la selección por los LTC contra las células que expresan CPH de la clase I. Esta pérdida de las moléculas del CPH de la clase I hace que los tumores sean dianas particularmente buenas para los linfocitos NK. Algunos tumores también expresan MICA, MICB y ULB, que son ligandos del receptor activador NKG2D de los linfocitos NK. Además, los linfocitos NK pueden actuar sobre células recubiertas por el anticuerpo IgG a través de receptores de Fc (FcγRIII o CD16). La capacidad tumoricida de los linfocitos NK es potenciada por las citocinas, como los interferones y las interleucinas (IL-2 y IL-12), y los efectos antitumorales de estas citocinas se pueden atribuir en parte a la estimulación de la actividad de los linfocitos NK. Los linfocitos NK activados por la IL-2, denominados linfocitos citolíticos activados por linfocinas (LAK), se obtienen cultivando células de la sangre periférica o los linfocitos que infiltran los tumores con dosis elevadas de IL-12. Más adelante se analiza la utilización de linfocitos LAK en la inmunoterapia tumoral adoptiva.

No está clara la participación de los linfocitos NK en la inmunidad antitumoral *in vivo*. Se ha propuesto que los ratones deficitarios en linfocitos T no tienen una incidencia elevada de tumores naturales, porque tienen números normales de linfocitos NK que desempeñan una función de vigilancia inmunitaria. Se han descrito algunos pacientes con deficiencias de los linfocitos NK y una mayor incidencia de linfomas asociados al VEB.

Macrófagos

La participación de los macrófagos en la inmunidad antitumoral se deduce en gran parte de la demostración de que *in vitro* los macrófagos activados pueden destruir a muchas células tumorales con más eficiencia que a las células normales. Se desconoce cómo los macrófagos son activados por los tumores. Los posibles mecanismos incluyen el reconocimiento directo de algunos antígenos de superficie de las células tumorales y la activación de los macrófagos por interferón-γ (IFN-γ) sintetizado por linfocitos T específicos de tumor. Los macrófagos pueden destruir células tumorales por varios mecanismos, probablemente los mismos de la destrucción de los microorganismos infecciosos por los macrófagos. Estos mecanismos incluyen la liberación de enzimas lisosómicas, intermediarios reactivos del oxígeno y óxido nítrico. Los macrófagos activados también sintetizan la citocina factor de necrosis tumoral (TNF), que fue la primera que se describió, como su nombre implica, como un producto que puede destruir tumores, principalmente induciendo la trombosis de los vasos sanguíneos del tumor.

Respuestas inmunitarias adaptativas frente a los tumores

Las respuestas inmunitarias antitumorales, tanto mediadas por linfocitos T como humorales, se producen espontáneamente, y algunos datos indican que la respuesta de los linfocitos T puede tener una función protectora. Actualmente se están realizando muchos trabajos para potenciar estas respuestas de los linfocitos T en protocolos de inmunoterapia.

Linfocitos T

El principal mecanismo de la inmunidad antitumoral es la destrucción de las células tumorales por los LTC CD8$^+$. La capacidad de los LTC de proporcionar una inmunidad antitumoral eficaz *in vivo* se ve con toda claridad en experimentos en animales utilizando tumores inducidos por carcinógenos y tumores inducidos por virus de ADN. Como ya se ha señalado, los LTC pueden realizar una función de vigilancia al reconocer y destruir a las células potencialmente malignas que expresan péptidos derivados de proteínas celulares mutantes o de proteínas de virus oncógenos y que son presentadas asociadas a moléculas del CPH de la clase I. Sigue habiendo controversia sobre la función de la vigilancia inmunitaria en la prevención de tumores habituales no inducidos por virus, porque la frecuencia de esos tumores en animales o personas deficientes en linfocitos T no es claramente mayor que su frecuencia en los individuos inmunocompetentes. Sin embargo, se pueden aislar LTC específicos de tumor a partir de animales y seres humanos con tumores establecidos, como melanomas. Además, las células mononucleares procedentes del infiltrado inflamatorio de los tumores sólidos humanos, denominadas LIT, también incluyen LTC con la capacidad de destruir el tumor del cual proceden.

Las respuestas de los linfocitos T CD8$^+$ específicas de los antígenos tumorales pueden precisar la presentación cruzada de los antígenos tumorales por CPA profesionales, como las células dendríticas. La mayoría de las células tumorales no deriva de CPA y, por tanto, no expresa los coestimuladores necesarios para iniciar las respuestas de los linfocitos T ni las moléculas del CPH de la clase II necesarias para estimular a los linfocitos T cooperadores que favorecen la diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$. Una probable explicación es que las células tumorales o sus antígenos son ingeridos por las CPA del huésped, particularmente las células dendríticas; después, los antígenos tumorales son procesados dentro de las CPA, y los péptidos derivados de estos antígenos se presentan unidos a moléculas del CPH de la clase I para su reconocimiento por los linfocitos T CD8$^+$. Las CPA expresan coestimuladores que pueden proporcionar las señales necesarias para la diferenciación de los linfocitos T CD8$^+$ en LTC antitumorales, y las CPA expresan moléculas del CPH de la clase II que pueden presentar antígenos tumorales interiorizados y activar también los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ (figura 17-3). Este proceso de presentación cruzada, o imprimación cruzada, ya se ha descrito en capítulos anteriores (véase capítulo 9, figura 9-3). Una vez que se han generado LTC efectores, son capaces de reconocer y destruir a las células tumorales sin necesidad de coestimulación. Una aplicación práctica del concepto de presentación cruzada es cultivar células dendríticas de un paciente con cáncer, incubar las CPA con las células o antígenos procedentes del tumor del paciente y utilizar estas CPA estimuladas con antígenos como vacunas para estimular las respuestas antitumorales de los linfocitos T.

La importancia de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ en la inmunidad antitumoral está menos clara. Los linfocitos CD4$^+$ pueden participar en la respuestas inmunitarias antitumorales proporcionando citocinas para el desarrollo de LTC eficaces (véase capítulo 13). Además, los linfocitos T cooperadores específicos de los antígenos tumorales pueden secretar cito-

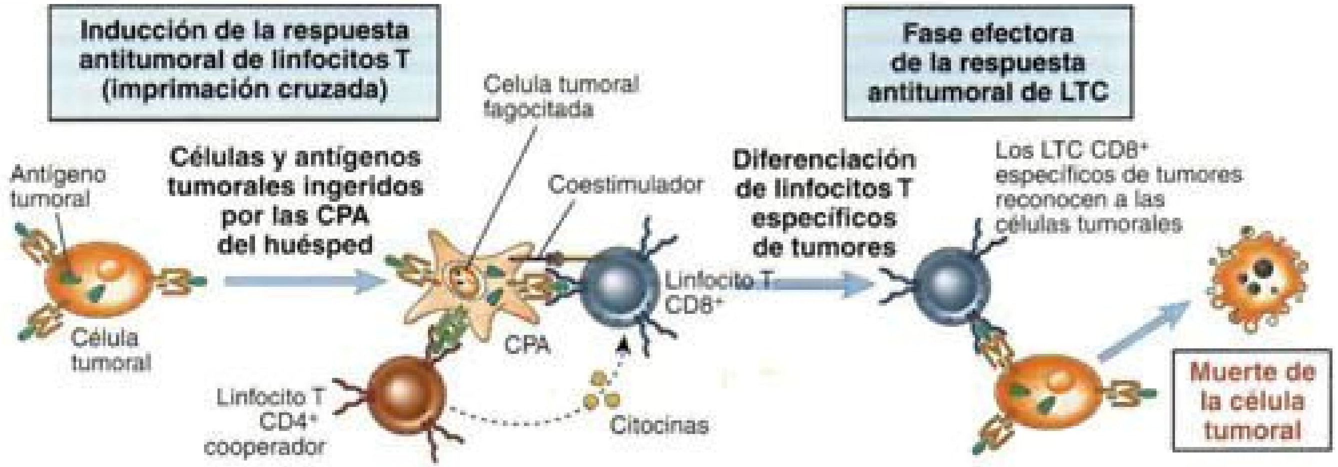

Inducción de la respuesta antitumoral de linfocitos T (imprimación cruzada)
Célula tumoral fagocitada
Fase efectora de la respuesta antitumoral de LTC
Antígeno tumoral
Células y antígenos tumorales ingeridos por las CPA del huésped
Coestimulador
Diferenciación de linfocitos T específicos de tumores
Los LTC CD8+ específicos de tumores reconocen a las células tumorales
Linfocito T CD8+
Célula tumoral
CPA
Linfocito T CD4+ cooperador
Citocinas
Muerte de la célula tumoral

FIGURA 17-3 Inducción de respuestas de los linfocitos T frente a los tumores. Las respuestas de los linfocitos T $CD8^+$ frente a los tumores se pueden inducir mediante cebado cruzado (imprimación cruzada), en el cual las células tumorales o los antígenos tumorales son captados, procesados y presentados a los linfocitos T por células presentadoras de antígenos (CPA) profesionales. En algunos casos los coestimuladores B7 que expresan las CPA proporcionan las segundas señales para la diferenciación de los linfocitos T $CD8^+$. Las CPA también pueden estimular a los linfocitos T cooperadores $CD4^+$, que proporcionan las segundas señales para el desarrollo de los LTC. Los LTC diferenciados destruyen células tumorales sin necesidad de coestimulación ni de cooperación de los linfocitos T. (Las funciones de la presentación cruzada y de los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ en las respuestas de los LTC se analizan en el capítulo 9.)

cinas, como TNF y IFN-γ, que pueden aumentar la expresión del CPH de la clase I por las células tumorales y la sensibilidad a la lisis por los LTC. El IFN-γ también puede activar los macrófagos para que destruyan células tumorales. La importancia del IFN-γ en la inmunidad antitumoral queda demostrada por el hallazgo de un aumento de la incidencia de tumores en ratones con inactivación génica que carecen de esta citocina, del receptor del IFN-γ o de componentes de la cadena de transducción de señales del receptor del IFN-γ.

Anticuerpos

Los huéspedes portadores de tumores pueden sintetizar anticuerpos contra diversos antígenos tumorales. Por ejemplo, los pacientes con linfomas asociados al VEB tienen anticuerpos séricos contra antígenos codificados por el VEB que se expresan en la superficie de las células del linfoma. Los anticuerpos pueden destruir células tumorales mediante la activación del complemento o mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, en la que los macrófagos portadores del receptor de Fc o los linfocitos NK median la destrucción. Sin embargo, la capacidad de los anticuerpos de eliminar células tumorales se ha demostrado principalmente *in vitro*, y hay pocos datos a favor de una inmunidad humoral eficaz frente a los tumores.

Los anticuerpos específicos de virus oncógenos, como el VPH, pueden evitar la infección por estos virus y de esta forma evitar los tumores inducidos por virus.

EVASIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS POR LOS TUMORES

Muchos tumores malignos poseen mecanismos que les permiten escapar o resistir a las respuestas inmunitarias del huésped (figura 17-4). Un objetivo importante de la inmunología tumoral es conocer los mecanismos por los cuales las células tumorales escapan a su destrucción por el sistema inmunitario, con la esperanza de diseñar intervenciones que aumenten la inmunogenia de los tumores y las res-

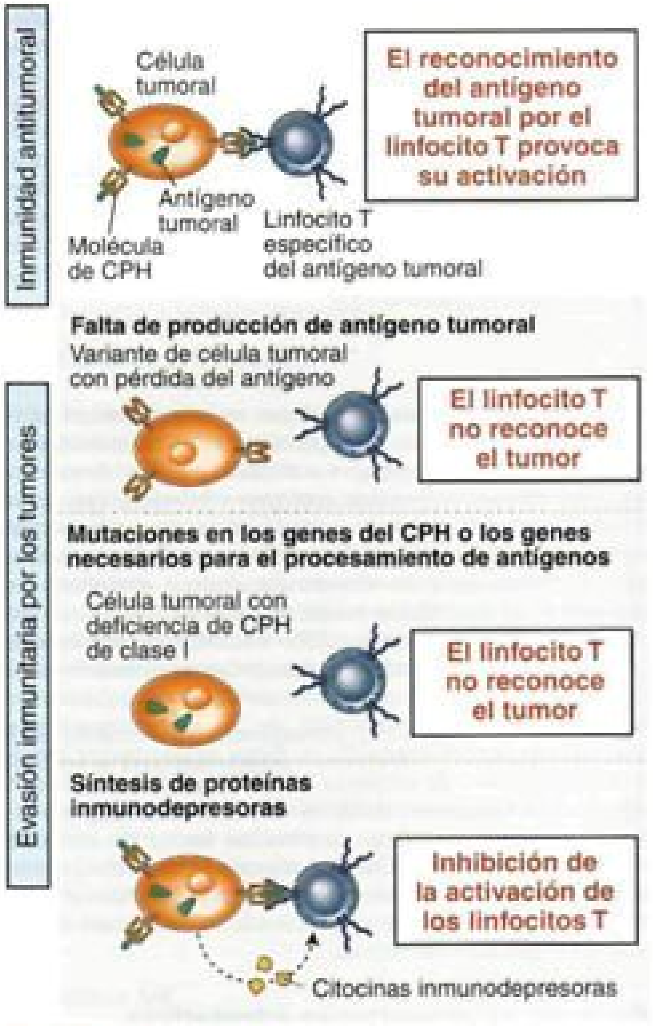

Inmunidad antitumoral
Célula tumoral
El reconocimiento del antígeno tumoral por el linfocito T provoca su activación
Antígeno tumoral
Molécula de CPH
Linfocito T específico del antígeno tumoral
Evasión inmunitaria por los tumores
Falta de producción de antígeno tumoral
Variante de célula tumoral con pérdida del antígeno
El linfocito T no reconoce el tumor
Mutaciones en los genes del CPH o los genes necesarios para el procesamiento de antígenos
Célula tumoral con deficiencia de CPH de clase I
El linfocito T no reconoce el tumor
Síntesis de proteínas inmunodepresoras
Inhibición de la activación de los linfocitos T
Citocinas inmunodepresoras

FIGURA 17-4 Mecanismos mediante los cuales los tumores escapan de las defensas inmunitarias. Se produce inmunidad antitumoral cuando los linfocitos T reconocen los antígenos tumorales y son activados. Las células tumorales pueden escapar de las respuestas inmunitarias perdiendo la expresión de los antígenos o de las moléculas de CPH, o sintetizando citocinas inmunodepresoras.

puestas del huésped. El proceso de evasión puede incluir muchos mecanismos diferentes. Datos experimentales en modelos murinos indican que las respuestas inmunitarias frente a las células tumorales imponen presiones selectivas que dan lugar a la supervivencia y al crecimiento excesivo de células tumorales variantes con una menor inmunogenia, proceso que se ha denominado «edición tumoral».

- *Cuando se inducen tumores mediante el tratamiento con* carcinógenos en ratones inmunodeficientes o inmunocompetentes, y se trasplantan los tumores a otros ratones inmunocompetentes, el sistema inmunitario del animal receptor rechaza los tumores procedentes de los ratones inmunodeficientes con más frecuencia que los tumores procedentes de los ratones inmunocompetentes. Este resultado indica que los tumores que aparecen en el contexto de un sistema inmunitario normal se hacen menos inmunógenos con el paso del tiempo.

Se piensa que la edición tumoral subyace a la aparición de tumores que «escapan» a la vigilancia inmunitaria. La edición tumoral y el escape pueden ser la consecuencia de varios mecanismos.

- ***Los antígenos tumorales pueden inducir una tolerancia inmunitaria específica.*** Se puede producir tolerancia porque los antígenos tumorales son antígenos propios con los que entrará en contacto el sistema inmunitario en desarrollo o porque las células tumorales presentan sus antígenos a los linfocitos maduros en una forma tolerógena. Varios estudios experimentales han mostrado que la tolerancia a los antígenos tumorales favorece el crecimiento de tumores que expresan estos antígenos.
  - Los ratones neonatales pueden adquirir el virus del tumor *mamario murino de sus madres durante la lactancia. Los* ratones se hacen tolerantes al virus y se hacen portadores durante toda su vida. Cuando estos ratones se hacen adultos aparecen con frecuencia cánceres mamarios inducidos por el virus, y los tumores no provocan respuestas inmunitarias. Sin embargo, los tumores son potencialmente inmunógenos, porque son rechazados cuando se trasplantan a ratones adultos singenos sin virus (no infectados).
  - Los ratones transgénicos que expresan el antígeno T del virus SV40 durante toda su vida presentan tumores cuando son infectados por el virus SV40, y la elevada incidencia de estos tumores se correlaciona con la tolerancia al antígeno T de SV40. Por el contrario, otros ratones transgénicos con el antígeno T de SV40 en los que la expresión del transgén se retrasa hasta fases posteriores de la vida no son tolerantes al antígeno T y tienen una baja incidencia de tumores.
  - En algunos modelos experimentales, las células tumorales trasplantadas a ratones adultos inducen anergia en los linfocitos T para los antígenos que se expresan en estos tumores. Se puede estimular la inmunidad frente a estos tumores bloqueando CTLA-4, el receptor inhibidor de los linfocitos T para las moléculas de B7. Este resultado indica que los antígenos tumorales pueden ser presentados a los linfocitos T del huésped por CPA que inducen la tolerancia de los linfocitos T, en parte como consecuencia de las interacciones B7:CTLA-4 (véase capítulo 11).
- ***Los linfocitos T reguladores pueden suprimir las respuestas antitumorales de los linfocitos T.*** Datos de sistemas de modelos murinos y de pacientes con cáncer indican que el número de linfocitos T reguladores está aumentado en los individuos portadores de tumores, y que estos linfocitos se pueden encontrar en los infiltrados celulares de algunos tumores. La pérdida de los linfocitos T reguladores en ratones portadores de tumores potencia la inmunidad antitumoral y reduce el crecimiento tumoral.
- ***Los tumores pierden la expresión de los antígenos que desencadenan las respuestas inmunitarias.*** Estas «variantes con pérdida de antígenos» son frecuentes en los tumores de crecimiento rápido y se pueden inducir con facilidad en líneas celulares tumorales mediante cultivo con anticuerpos o LTC específicos de tumor. Dado el elevado índice mitótico de las células tumorales y su inestabilidad génica, son frecuentes las mutaciones o eliminaciones de los genes que codifican los antígenos tumorales. Si estos antígenos no son necesarios para el crecimiento de los tumores ni para el mantenimiento del fenotipo transformado, las células tumorales que no expresan los antígenos tienen una ventaja de crecimiento en el huésped. El análisis de tumores trasplantados de forma seriada de un animal a otro ha mostrado que la pérdida de los antígenos reconocidos por LTC específicos de tumor se correlaciona con el aumento del crecimiento y del potencial metastásico. Aparte de los antígenos específicos de tumor, se puede inhibir la expresión del CPH de la clase I de las células tumorales, de modo que ya no pueden ser reconocidas por los LTC. Diversos tumores muestran una disminución de la síntesis de las moléculas del CPH de la clase I, de β_2-microglobulina o de componentes de la maquinaria del procesamiento del antígeno, incluyendo el transportador asociado al procesamiento del antígeno y algunas subunidades del proteosoma. Es probable que estos mecanismos sean adaptaciones de los tumores que se producen en respuesta a las *presiones de selección de la inmunidad del huésped, y* pueden permitir que las células tumorales escapen de las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T. Sin embargo, cuando se compara el nivel de expresión del CPH en una amplia gama de células tumorales experimentales o humanas con el crecimiento *in vivo* de estas células, no hay una correlación evidente.
- ***Los tumores pueden no inducir la aparición de LTC, porque la mayoría de las células tumorales no expresa coestimuladores ni moléculas del CPH de la clase II.*** Los coestimuladores son necesarios para el inicio de las respuestas de los linfocitos T, y las moléculas de la clase II son necesarias para la activación de los linfocitos T cooperadores, que son necesarios, en algunas circunstancias, para la diferenciación de los LTC. Por tanto, la inducción de respuestas de linfocitos T específicos de tumor precisa con frecuencia la presentación cruzada por células dendríticas, que expresan coestimuladores y moléculas de la clase II. Si estas CPA no captan y presentan adecuadamente los antígenos tumorales y activan a los linfocitos T cooperadores, puede que no aparezcan LTC específicos de las células tumorales. Las células tumorales transfectadas con genes que codifican los coestimuladores B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) son capaces de provocar respuestas inmunitarias celulares intensas. Es previsible que los LTC inducidos por tumores transfectados con B7 sean eficaces también frente al tumor original (que no expresa B7), porque la fase de efectora de *la lisis mediada por LTC no precisa coestimulación* (véase figura 17-3). Como se verá más adelante, estos resultados

experimentales se están ampliando a la situación clínica en forma de inmunoterapia antitumoral.

- ***Los productos de las células tumorales pueden suprimir las respuestas inmunitarias antitumorales.*** Un ejemplo de un producto tumoral inmunodepresor es el factor transformador del crecimiento-β, que es secretado en grandes cantidades por muchos tumores e inhibe la proliferación y las funciones efectoras de linfocitos y macrófagos (véase capítulo 12). Algunos tumores expresan el ligando de Fas (FasL), que reconoce el receptor de muerte celular Fas de los leucocitos que intentan atacar al tumor; la ocupación de Fas por FasL puede dar lugar a la muerte apoptósica de los leucocitos. No se ha establecido la importancia de este mecanismo de escape tumoral, porque FasL se ha detectado sólo en algunos tumores naturales, y cuando se expresa en tumores mediante transcripción génica no siempre es protector.
- Los antígenos de la superficie celular de los tumores pueden estar ocultos del sistema inmunitario por moléculas del glucocáliz, como los mucopolisacáridos que contienen ácido siálico. Este proceso se denomina enmascaramiento antigénico y puede ser una consecuencia del hecho de que las células tumorales con frecuencia expresan más moléculas de glucocáliz que las células normales.

INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL

La posibilidad de tratar a los pacientes con cáncer mediante métodos inmunológicos fue muy prometedora para los oncólogos e inmunólogos durante muchos años. El principal motivo del interés en un método inmunológico es que los tratamientos antineoplásicos actuales se basan en fármacos que matan a las células en división o que bloquean la división celular, y estos tratamientos tienen efectos graves sobre las células normales en proliferación. En consecuencia, el tratamiento de los cánceres produce una morbilidad y una mortalidad significativas. Las respuestas inmunitarias frente a los tumores pueden ser específicas de los antígenos tumorales y no lesionarán a la mayoría de las células normales. Por tanto, la inmunoterapia ofrece la posibilidad de ser el tratamiento antitumoral más específico que se pueda diseñar. Los avances de nuestros conocimientos del sistema inmunitario y de la definición de los antígenos de las células tumorales han estimulado el desarrollo de muchas estrategias nuevas. La inmunoterapia antitumoral tiene como objetivo potenciar la respuesta inmunitaria débil del huésped frente a los tumores (inmunidad activa) o administrar anticuerpos o linfocitos T específicos de tumor, una forma de inmunoterapia pasiva. En este apartado se van a describir algunas de las modalidades de inmunoterapia antitumoral que se han utilizado en el pasado o que se están investigando actualmente.

Estimulación de las respuestas inmunitarias antitumorales activas del huésped

Los primeros intentos de estimular la inmunidad antitumoral se basaban en la estimulación inmunitaria inespecífica. Más reciente se han administrado a los pacientes vacunas formadas por células tumorales muertas o antígenos tumo-

Tabla 17-2. Vacunas antitumorales

Tipo de vacuna	Preparación de la vacuna	Modelos animales	Estudios clínicos
Vacuna de células tumorales muertas	Células tumorales muertas + adyuvantes	Melanoma, cáncer de colon, otros	Melanoma, cáncer de colon
	Lisados de células tumorales + adyuvantes	Sarcoma	Melanoma
Antígenos tumorales purificados	Antígenos del melanoma	Melanoma	Melanoma
	Proteínas del *shock* térmico	Varios	Melanoma, cáncer renal, sarcoma
Vacunas basadas en CPA profesionales	Células dendríticas estimuladas con antígenos tumorales	Melanoma, linfoma de linfocitos B, sarcoma	Melanoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de próstata, otros
	Células dendríticas transfectadas con genes que codifican antígenos tumorales	Melanoma, cáncer de colon	Diversos carcinomas
Vacunas potenciadas con citocinas y coestimuladores	Células tumorales transfectadas con genes de citocinas o de B7	Cáncer renal, sarcoma, leucemia de linfocitos B, cáncer de pulmón	Melanoma, sarcoma, otros
	CPA transfectadas con genes de citocinas y estimuladas con antígenos tumorales		Melanoma, cáncer renal, otros
Vacunas de ADN	Inmunización con plásmidos que codifican antígenos tumorales	Melanoma	Melanoma
Vectores víricos	Adenovirus, virus de la vacuna que codifican antígenos tumorales ± citocinas	Melanoma, sarcoma	Melanoma

Abreviatura: CPA, célula presentadora de antígenos.

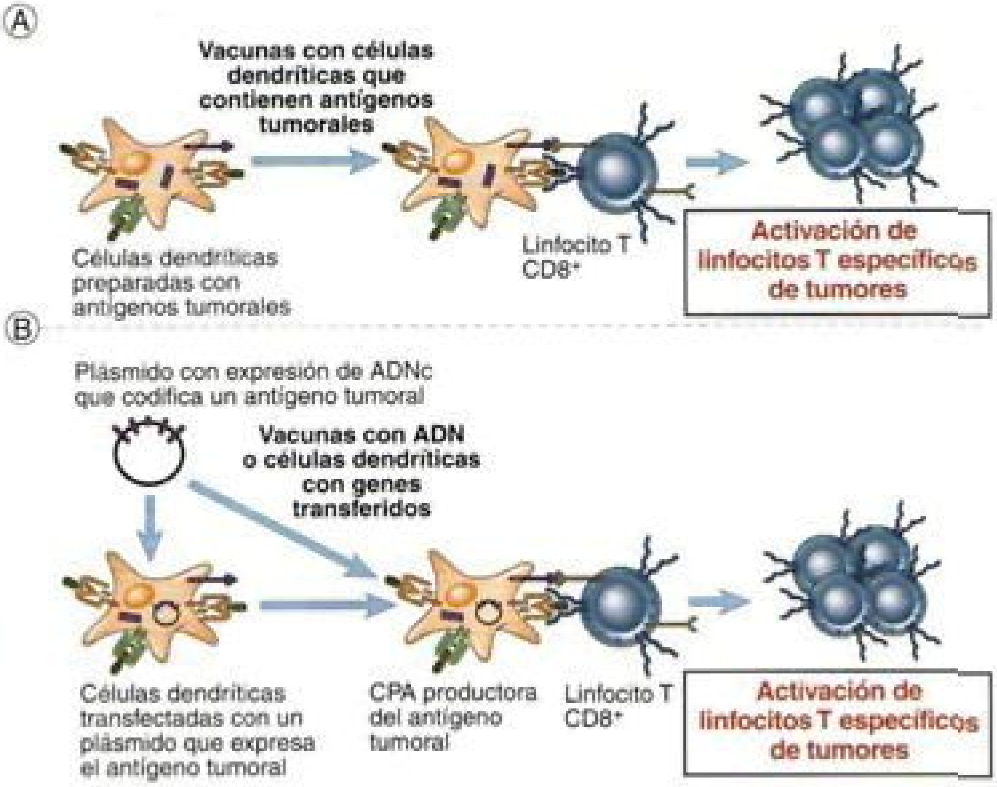

A
Vacunas con células dendríticas que contienen antígenos tumorales
Células dendríticas preparadas con antígenos tumorales
Linfocito T CD8$^+$
Activación de linfocitos T específicos de tumores
B
Plásmido con expresión de ADNc que codifica un antígeno tumoral
Vacunas con ADN o células dendríticas con genes transferidos
Células dendríticas transfectadas con un plásmido que expresa el antígeno tumoral
CPA productora del antígeno tumoral
Linfocito T CD8$^+$
Activación de linfocitos T específicos de tumores

FIGURA 17-5 Vacunas antitumorales. Se ilustran los tipos de vacunas antitumorales que han sido eficaces en modelos animales. Actualmente se están realizando estudios clínicos con muchos tipos de vacunas. CPA, células presentadoras de antígenos.

rales, y se están desarrollando estrategias para potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales.

Vacunación con células tumorales y antígenos tumorales

La inmunización de los pacientes portadores de un tumor con células tumorales muertas o antígenos tumorales puede potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales (tabla 17-2 y figura 17-5). La identificación de los péptidos que reconocen los LTC específicos de tumor y la clonación de los genes que codifican los antígenos específicos de tumor reconocidos por los LTC han proporcionado muchos candidatos a vacunas tumorales. Uno de los primeros métodos para la elaboración de vacunas, la inmunización con antígenos tumorales purificados más adyuvantes, se sigue estudiando. Más recientemente se están realizando estudios para inmunizar a pacientes con cáncer con células dendríticas purificadas procedentes de los pacientes e incubadas con antígenos tumorales o transfectadas con genes que codifican estos antígenos y mediante la inyección de plásmidos que contienen ADNc que codifica antígenos tumorales (vacunas de ADN). Las vacunas basadas en células y en ADN pueden ser los mejores métodos para inducir respuestas de LTC, porque los antígenos codificados son sintetizados en el citoplasma y entran en la vía de presentación de antígenos del CPH de la clase I. En el caso de los antígenos exclusivos de tumores individuales, como los antígenos producidos por mutaciones puntuales aleatorias en genes celulares, estos métodos de vacunación no son prácticos, porque precisarían la identificación de los antígenos de todos los tumores. Por otro lado, los antígenos tumorales compartidos por muchos tumores, como los antígenos MAGE, tirosinasa y gp100 de los melanomas y las proteínas Ras y p53 mutantes de diversos tumores, son inmunógenos potencialmente útiles para todos los pacientes con algunos tipos de cáncer. De hecho, se están realizando estudios clínicos de vacunas antineoplásicas de este tipo en diversos tumores. Una limitación del tratamiento con vacunas de tumores establecidos es que estas vacunas deben ser terapéuticas y no simplemente preventivas, y con frecuencia es difícil inducir una respuesta inmunitaria suficientemente intensa que erradique todas las células de los tumores en crecimiento.

Se puede bloquear el desarrollo de los tumores inducidos por virus con la vacunación preventiva con antígenos víricos o con virus vivos atenuados. Este abordaje es eficaz en la reducción de la incidencia de los tumores hematológicos malignos inducidos por el virus de la leucemia felina en los gatos y en la prevención del linfoma inducido por virus del herpes denominado enfermedad de Marek en los pollos. En los seres humanos, el programa de vacunación en curso frente al virus de la hepatitis B puede reducir la incidencia de carcinoma hepatocelular, un cáncer hepático asociado a la infección por el virus de la hepatitis B. Como ya se ha mencionado, las vacunas frente al VPH recién obtenidas prometen reducir la incidencia de tumores inducidos por el VPH, incluyendo el carcinoma del cuello uterino.

Potenciación de la inmunidad antitumoral del huésped con coestimuladores y citocinas

La inmunidad antitumoral celular se puede potenciar mediante la expresión de coestimuladores y citocinas en las células tumorales y tratando a los pacientes portadores de tumores con citocinas que estimulan la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T y de los linfocitos NK. Como ya se ha señalado en este capítulo, las células tumorales pueden inducir respuestas inmunitarias débiles porque carecen de coestimuladores y habitualmente no expresan moléculas del CPH de la clase II, por lo que no activan

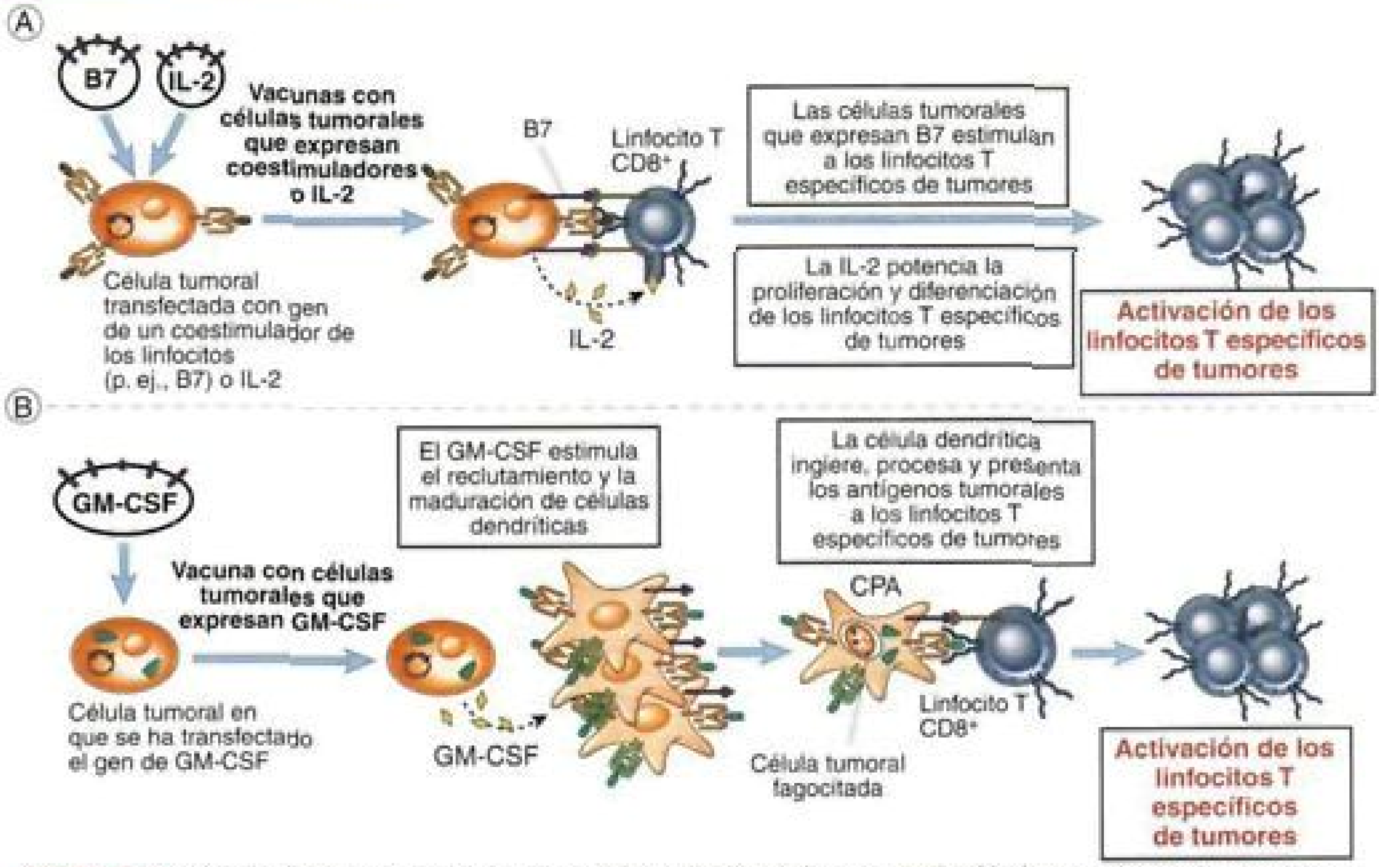

A
B7
IL-2
Vacunas con células tumorales que expresan coestimuladores o IL-2
B7
Linfocito T CD8⁺
Las células tumorales que expresan B7 estimulan a los linfocitos T específicos de tumores
La IL-2 potencia la proliferación y diferenciación de los linfocitos T específicos de tumores
Célula tumoral transfectada con gen de un coestimulador de los linfocitos (p. ej., B7) o IL-2
IL-2
Activación de los linfocitos T específicos de tumores
B
GM-CSF
El GM-CSF estimula el reclutamiento y la maduración de células dendríticas
La célula dendrítica ingiere, procesa y presenta los antígenos tumorales a los linfocitos T específicos de tumores
Vacuna con células tumorales que expresan GM-CSF
CPA
Célula tumoral en que se ha transfectado el gen de GM-CSF
GM-CSF
Linfocito T CD8⁺
Célula tumoral fagocitada
Activación de los linfocitos T específicos de tumores

FIGURA 17-6 Potenciación de la inmunogenia de las células tumorales mediante la transfección de genes de coestimuladores y de citocinas. Las células que no estimulan adecuadamente a los linfocitos T cuando se las trasplanta en un animal no serán rechazadas y, por tanto, crecerán y se transformarán en tumores. La vacunación con células tumorales transfectadas con genes que codifican coestimuladores o IL-2 **(A)** puede dar lugar a una mayor activación de los linfocitos T, y los tumores transfectados con GM-CSF **(B)** activan a las CPA profesionales, sobre todo las células dendríticas. Estas vacunas de células tumorales transfectadas estimulan a los linfocitos T específicos de tumor, lo que da lugar al rechazo del tumor mediado por los linfocitos T (incluso de las células tumorales no transfectadas).

los linfocitos T cooperadores. Dos posibles formas de estimular la respuesta del huésped frente a los tumores son proporcionar artificialmente coestimulación para los linfocitos T específicos de tumor y administrar citocinas que pueden potenciar la activación de los linfocitos T específicos de tumor, particularmente los LTC CD8⁺ (figura 17-6). Muchas citocinas también ofrecen la posibilidad de inducir respuestas inflamatorias inespecíficas, que en sí mismas pueden tener actividad antitumoral.

La eficacia de potenciar la coestimulación de los linfocitos T para la inmunoterapia antitumoral se ha demostrado en experimentos en animales en los que se transfectó a las células tumorales con genes que codifican las moléculas coestimuladoras B7 y se utilizaron para vacunar a los animales. Estas células tumorales que expresan B7 inducen inmunidad protectora frente a las células tumorales modificadas inyectadas en una localización distante. El éxito de los modelos tumorales experimentales ha llevado a estudios terapéuticos en los que se propaga *in vitro* una muestra del tumor del paciente, se transfecta con genes de coestimuladores, se irradia y se reintroduce en el paciente. Estos procedimientos pueden tener éxito incluso si no se conocen los antígenos inmunógenos que expresan los tumores.

Es posible utilizar citocinas para potenciar las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas frente a los tumores. Se puede transfectar a las células tumorales con genes de citocinas para localizar los efectos de las citocinas donde son necesarias (tabla 17-3). Por ejemplo, cuando se inyectan en animales tumores de roedores transfectados con los genes de la IL-2, la IL-4, el IFN-γ o el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), los tumores son rechazados o comienzan a crecer y después regresan. En algunos casos se acumulan infiltrados inflamatorios intensos alrededor de los tumores secretores de citocinas, y la naturaleza del infiltrado varía según la citocina. Diferentes citocinas pueden estimular una inmunidad antitumoral por mecanismos diferentes (véase figura 17-6). Es importante señalar que en algunos de estos estudios la inyección de tumores secretores de citocinas indujo una inmunidad específica mediada por linfocitos T frente a provocaciones posteriores con células tumorales no modificadas. Por tanto, la síntesis local de citocinas puede potenciar la respuesta de los linfocitos T frente a los antígenos tumorales, y los tumores que expresan citocinas pueden actuar como vacunas antitumorales eficaces. Se están realizando varios estudios clínicos con tumores transfectados con genes de citocinas en pacientes con cáncer avanzado.

Las citocinas también se pueden administrar por vía sistémica para el tratamiento de diversos tumores humanos (tabla 17-4). La mayor experiencia clínica se ha obtenido con la IL-2 administrada en dosis elevadas sola o combinada con inmunoterapia celular adoptiva (se analiza más adelante). Es probable que la IL-2 actúe estimulando la proliferación y la actividad antitumoral de los linfocitos NK y de los

Tabla 17-3. Inmunoterapia con células tumorales transfectadas con genes de citocinas

Citocinas	Rechazo tumoral en animales	Infiltrado inflamatorio	Inmunidad frente al tumor original (modelos animales)	Estudios clínicos
Interleucina-2	Sí; mediado por linfocitos T	Linfocitos, neutrófilos	En algunos casos de cáncer renal, melanoma	Cáncer renal, melanoma
Interleucina-4	Sí	Eosinófilos, macrófagos	No hay inmunidad duradera en estudios en seres humanos	Melanoma, cáncer renal
Interferón-γ	Variable	Macrófagos, otras células	A veces	
TNF	Variable	Neutrófilos y *linfocitos*	No	
GM-CSF	Sí	Macrófagos, otras células	Sí (inmunidad prolongada por linfocitos T)	Cáncer renal
Interleucina-3	A veces	Macrófagos, otras células	A veces	

Abreviaturas: GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos; TNF, factor de necrosis tumoral.

LTC. La limitación de este tratamiento es que puede ser muy tóxico e induce fiebre, edema pulmonar y *shock* vascular. Estos efectos adversos se producen porque la IL-2 estimula la síntesis de otras citocinas por los linfocitos T, como el TNF y el IFN-γ, y estas citocinas actúan sobre el endotelio vascular y otros tipos celulares. La IL-2 ha producido de forma eficaz respuestas de regresión tumoral mensurables aproximadamente en el 10% de los pacientes con melanoma avanzado y con carcinoma de células renales, y actualmente es un tratamiento autorizado en estos cánceres. El IFN-γ puede ser eficaz frente a los tumores porque aumenta la actividad citotóxica de los linfocitos NK y aumenta la expresión del CPH de la clase I en diversos tipos celulares (véase capítulo 12). Los estudios clínicos de esta citocina indican que puede inducir la regresión de carcinomas renales, melanomas, sarcomas de Kaposi, diversos linfomas y de la tricoleucemia (un tumor de la estirpe de los linfocitos B). El IFN-γ se utiliza actualmente combinado con quimioterapia para el tratamiento del melanoma. Otras citocinas, como el TNF y el IFN-γ, son fármacos antitumorales eficaces en modelos animales, pero su uso en los pacientes está limitado por sus graves efectos adversos tóxicos. La posibilidad de potenciar con IL-12 las respuestas inmunitarias antitumorales mediadas por linfocitos T y linfocitos NK ha planteado mucho interés, y actualmente se están realizando estudios preliminares en pacientes con cáncer avanzado. Se utilizan factores de crecimiento hematopoyéticos, como GM-CSF, G-CSF e IL-11, en protocolos de tratamiento antineoplásico para acortar los periodos de neutropenia y trombocitopenia después de la quimioterapia o del trasplante de médula ósea autóloga.

Tabla 17-4. *Tratamiento sistémico de los tumores con citocinas*

Citocinas	Rechazo tumoral en animales	Estudios clínicos	Toxicidad
Interleucina-2	Sí	Melanoma, cáncer renal, cáncer de colon; éxito limitado (respuesta <15%)	Permeabilidad vascular, *shock*, edema pulmonar
Interferón-α	No	Autorizado en el melanoma	Fiebre, astenia
TNF	Sólo en administración local	Sarcoma, melanoma (perfusión aislada en la extremidad)	Síndrome del *shock* séptico
Interleucina-12	*Variable*	*Estudios de toxicidad* (fase I) en melanoma, otros	*Alteración de la* función hepática
GM-CSF	No	Uso habitual para favorecer la recuperación de la médula ósea	Dolor óseo

Abreviaturas: GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos; TNF, factor de necrosis tumoral.

Bloqueo de las vías inhibidoras para favorecer la inmunidad antitumoral

Otra estrategia de inmunoterapia se basa en la hipótesis de que los linfocitos T aprovechan varias vías normales de regulación inmunitaria o de tolerancia para escapar a la respuesta inmunitaria del huésped. Una serie de estudios en ratones y seres humanos ha actuado sobre el receptor inhibidor de B7, denominado CTLA-4, que actúa normalmente inactivando las respuestas (véase capítulo 11). Si se vacuna a ratones portadores de tumores con el tumor y también se les trata con un anticuerpo que bloquea CTLA-4, los ratones presentan respuestas antitumorales intensas mediadas por linfocitos T que destruyen el tumor. Se está evaluando la viabilidad de estos abordajes en la inmunoterapia antitumoral en seres humanos. En los estudios clínicos una complicación infrecuente de este tratamiento ha sido la aparición de reacciones autoinmunitarias. Esto es previsible a la luz de la función conocida de CTLA-4 en el mantenimiento de la autotolerancia. La depleción de los linfocitos T reguladores también puede potenciar la inmunidad antitumoral, y se está estudiando este abordaje en modelos animales.

Estimulación inespecífica del sistema inmunitario

Se pueden estimular las respuestas inmunitarias frente a los tumores mediante la administración local de sustancias inflamatorias o mediante el tratamiento sistémico con fármacos que actúan como activadores policlonales de los linfocitos. La estimulación inmunitaria inespecífica de los pacientes con tumores mediante la inyección de sustancias inflamatorias, como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), en los focos de crecimiento tumoral se ha intentado durante muchos años. Las micobacterias del BCG activan los macrófagos y de esta forma favorecen la destrucción de las células tumorales mediada por los macrófagos. Además, las bacterias actúan como adyuvantes y pueden estimular respuestas de los linfocitos T frente a los antígenos tumorales. Otro método para la estimulación inmunitaria es administrar dosis bajas de anticuerpos anti-CD3 activadores. En estudios en animales de tumores trasplantables, este tratamiento produce la activación policlonal de los linfocitos T y, simultáneamente, la prevención del crecimiento tumoral. Se están realizando estudios clínicos preliminares con anticuerpos específicos dirigidos a los antígenos tumorales y a CD3. Los tratamientos con citocinas, que ya se han analizado, son otro método para potenciar las respuestas inmunitarias de forma inespecífica.

Inmunoterapia antitumoral pasiva con linfocitos T y anticuerpos

La inmunoterapia pasiva supone la transferencia a los pacientes de efectores inmunitarios, como linfocitos T y anticuerpos específicos de tumor. La inmunización pasiva frente a los tumores es rápida, pero no produce una inmunidad prolongada. Se están estudiando diversas firmas de inmunoterapia pasiva, con éxito variable.

Terapia celular adoptiva

La inmunoterapia celular adoptiva es la transferencia a un individuo portador de un tumor de células inmunitarias cultivadas que tienen reactividad antitumoral. Las células que se van a transferir se deben expandir a partir de los linfocitos de los pacientes con el tumor. Un protocolo de inmunoterapia celular adoptiva es generar linfocitos LAK extrayendo leucocitos de la sangre periférica de los pacientes con el tumor, cultivando las células con concentraciones elevadas de IL-2 e inyectando los linfocitos LAK de nuevo a los pacientes (figura 17-7). Como ya se ha señalado, los linfocitos LAK proceden principalmente de los linfocitos NK. La inmunoterapia adoptiva con linfocitos LAK propios, junto con la administración *in vivo* de IL-2 o de fármacos quimioterápicos, ha dado resultados impresionantes en ratones, con la regresión de tumores sólidos. Los estudios de tratamiento con linfocitos LAK en seres humanos hasta la fecha han estado limitados principalmente a casos avanzados de tumores metastásicos, y la eficacia de este abordaje parece variar de unos pacientes a otros. Una modificación de este abordaje es aislar LIT procedentes del infiltrado inflamatorio que está presente en el interior de los tumores sólidos y a su alrededor, obtenidos de las piezas de resección quirúrgica, y expandir los LIT mediante su cultivo en IL-2. El fun-

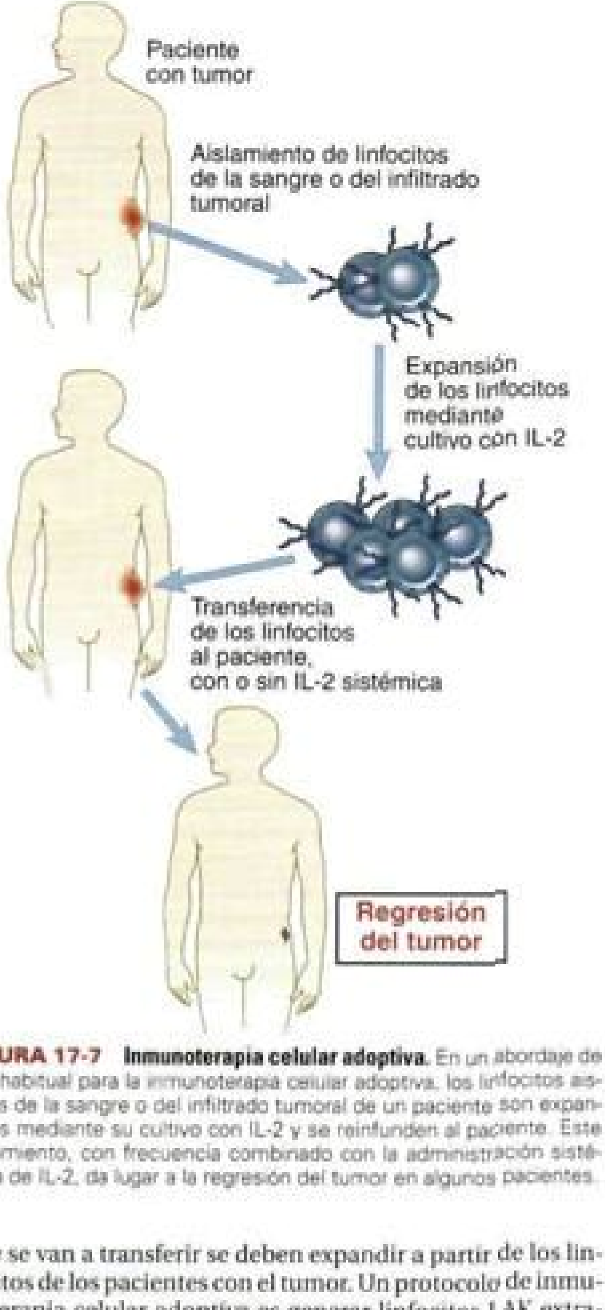

Paciente con tumor
Aislamiento de linfocitos de la sangre o del infiltrado tumoral
Expansión de los linfocitos mediante cultivo con IL-2
Transferencia de los linfocitos al paciente, con o sin IL-2 sistémica
Regresión del tumor

FIGURA 17-7 Inmunoterapia celular adoptiva. En un abordaje de uso habitual para la inmunoterapia celular adoptiva, los linfocitos aislados de la sangre o del infiltrado tumoral de un paciente son expandidos mediante su cultivo con IL-2 y se reinfunden al paciente. Este tratamiento, con frecuencia combinado con la administración sistémica de IL-2, da lugar a la regresión del tumor en algunos pacientes.

damento de este método es que los LIT pueden estar enriquecidos en LTC específicos del tumor y en linfocitos NK. Se están realizando estudios de tratamiento con LIT en seres humanos.

Efecto del injerto frente a la leucemia

En pacientes con leucemia, la administración de linfocitos T alorreactivos junto con trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas puede contribuir a la erradicación del tumor. Este efecto del huésped frente a la leucemia se dirige a las moléculas del alo-CPH presentes en las células progenitoras del receptor, incluyendo las células de la leucemia. La dificultad en la utilización de este tratamiento para mejorar los resultados clínicos es reducir al mínimo la peligrosa enfermedad del injerto frente al huésped, que puede estar mediada por los mismos linfocitos T del donante (véase capítulo 16).

Tratamiento con anticuerpos antitumorales

Los anticuerpos monoclonales específicos de tumor pueden ser útiles para la inmunoterapia antitumoral específica. La posibilidad de utilizar anticuerpos como «balas mágicas» ha atraído a los investigadores durante muchos años y sigue siendo un área de investigación activa. Actualmente se están considerando más de 100 anticuerpos monoclonales, en estudios en animales de experimentación o en seres humanos, como fármacos terapéuticos para el cáncer, y algunos han sido autorizados para su uso clínico (tabla 17-5). Los anticuerpos antitumorales pueden erradicar los tumores por los mismos mecanismos efectores que se utilizan para eliminar los microorganismos, y que incluyen la opsonización y la fagocitosis y la activación del sistema del complemento (véase capítulo 14). Además, algunos anticuerpos pueden activar directamente las vías intrínsecas de la apoptosis en las células tumorales; este es el mecanismo propuesto para la utilización de los anticuerpos anti-CD30 para tratar los linfomas, actualmente en estudios clínicos. Un anticuerpo monoclonal específico para el producto del oncogén Her-2/Neu, que se expresa en concentraciones elevadas en algunos tumores, es eficaz en pacientes con cáncer de mama y está autorizado para su uso clínico. Además de generar mecanismos efectores inmunitarios, el anticuerpo anti-Her-2/Neu interfiere con las funciones de transducción de señales de crecimiento de la molécula Her-2/Neu.

Como los anticuerpos antitumorales que se utilizaron en los primeros estudios en seres humanos eran anticuerpos monoclonales murinos, con frecuencia se producía una respuesta inmunitaria frente a la Ig murina, lo que generaba anticuerpos anti-Ig murina que producían un aumento de la eliminación de los anticuerpos antitumorales o un bloqueo de la unión del fármaco terapéutico a su diana. Este problema se ha reducido mediante la utilización de anticuerpos «humanizados» formados por las regiones variables de un anticuerpo monoclonal murino específico para el antígeno tumoral combinado con porciones de Fc humano. Uno de los problemas más difíciles con la utilización de anticuerpos antitumorales es el crecimiento de variantes de las células tumorales con pérdida de antígenos que ya no expresan los antígenos reconocidos por los anticuerpos. Una forma de evitar este problema puede ser utilizar combinaciones de anticuerpos específicos para diferentes antígenos que se expresan en el mismo tumor.

Se han estudiado muchas variaciones de anticuerpos antitumorales en un intento de mejorar su eficacia. Los anticuerpos específicos de tumor se pueden acoplar a moléculas tóxicas, radioisótopos y fármacos antineoplásicos para facilitar la administración de estos fármacos citotóxicos específicamente en el tumor. Las toxinas como la ricina y la toxina diftérica son potentes inhibidores de la síntesis proteica y pueden ser eficaces en dosis muy bajas si se transportan hasta los tumores unidas a anticuerpos antitumorales; estos conjugados se denominan inmunotoxinas. Este método precisa el acoplamiento covalente de la toxina (que carece de su componente de unión celular) a una molécula de anticuerpo antitumoral sin pérdida de toxicidad ni de especificidad del anticuerpo. La **inmunotoxina** inyectada por vía sistémica es endocitada por las

Tabla 17-5. Anticuerpos monoclonales antitumorales autorizados para su uso clínico

Especificidad del anticuerpo	Forma de anticuerpo utilizada	Estudios clínicos
Her-2/Neu	Monoclonal murino humanizado	Cáncer de mama (autorizado para su uso clínico)
CD20 (marcador de linfocitos B)	Monoclonal murino humanizado	Linfoma de linfocitos B
CD10	Monoclonal murino humanizado, inmunotoxina	Linfoma de linfocitos B; uso habitual para eliminar las células tumorales residuales de la médula ósea
CEA	Monoclonal murino humanizado	Cánceres digestivos, cáncer de pulmón
CA-125	Monoclonal murino	Cáncer de ovario
Gangliósido GD3	Monoclonal murino humanizado	Melanoma

Abreviatura: CEA, antígeno carcinoembrionario.

células tumorales, y la parte de la toxina es administrada en su punto de acción intracelular. Para que esta técnica tenga éxito se debe superar varias dificultades prácticas. La especificidad del anticuerpo debe ser tal que no se una a células no tumorales. Una cantidad suficiente de anticuerpo debe llegar a la diana tumoral adecuada antes de su eliminación de la sangre por las células fagocíticas portadoras de receptores de Fc. Las toxinas, los fármacos o los radioisótopos unidos al anticuerpo pueden tener efectos sistémicos como consecuencia de su circulación por los tejidos normales. Por ejemplo, la hepatotoxicidad y los síndromes de aumento de la permeabilidad vascular son problemas frecuentes del tratamiento con inmunotoxinas. La administración de inmunotoxinas puede dar lugar a respuestas humorales frente a las toxinas y a los anticuerpos inyectados. Debido a estas dificultades prácticas, los estudios clínicos de inmunotoxinas han tenido un éxito variable y escaso.

Se han utilizado anticuerpos antidiotípicos para tratar linfomas de linfocitos B que expresan Ig de superficie con idiotipos particulares. El idiotipo es un antígeno tumoral muy específico, porque se expresa sólo en el clon neoplásico de linfocitos B, y en otro momento se esperaba que los anticuerpos antidiotípicos fueran reactivos terapéuticos eficaces con una especificidad absoluta por el tumor. (Los anticuerpos antiidiotípicos se elaboran inmunizando a conejos con el tumor de linfocitos B de un paciente y eliminando del suero la reactividad frente a todas las demás inmunoglobulinas humanas.) Este abordaje no ha tenido éxito en general, en gran medida debido al crecimiento selectivo de las células tumorales con idiotipos alterados que no se unen al anticuerpo antidiotípico. En parte este resultado puede reflejar la elevada incidencia de mutación somática en los genes de las Ig y el hecho de que la Ig de superficie no es indispensable para el crecimiento tumoral.

El crecimiento tumoral habitualmente depende de factores de crecimiento, que son posibles dianas terapéuticas. Los anticuerpos que bloquean el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) están autorizados para el tratamiento de los tumores colorrectales. Los tumores dependen de la formación de nuevos vasos sanguíneos que aportan oxígeno y nutrientes al tumor. Este proceso, denominado angiogenia tumoral, depende de otros factores de crecimiento especializados, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Varios inhibidores de estos factores angiógenos pueden bloquear el crecimiento tumoral. Actualmente están autorizados para su uso clínico anticuerpos anti-VEGF, combinados con fármacos quimioterápicos, para tratar tumores metastásicos.

Los anticuerpos antitumorales también se utilizan para eliminar las células cancerosas de la médula ósea antes del trasplante de médula ósea propia. En este protocolo se extrae parte de la médula ósea del paciente, y al paciente se le administran dosis de radioterapia y quimioterapia suficientemente intensos para destruir las células tumorales además de las células normales de la médula ósea restantes. Las células de la médula ósea eliminadas del paciente son tratadas con anticuerpos o con inmunotoxinas específicas de los antígenos tumorales para destruir todas las células tumorales. Después de haber eliminado las células tumorales, la médula tratada es trasplantada de nuevo al paciente para reconstituir el sistema hematopoyético destruido por la radioterapia y la quimioterapia.

FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO EN EL FAVORECIMIENTO DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Además de ofrecer protección contra el cáncer, el sistema inmunitario puede contribuir a la aparición de algunos tumores. De hecho, desde hace mucho tiempo se reconoce que la inflamación crónica es un factor de riesgo para la aparición de tumores en muchos tejidos diferentes. Se considera que algunos cánceres asociados a infecciones son la consecuencia indirecta de los efectos carcinógenos de los estados inflamatorios crónicos que son inducidos por los microorganismos infecciosos. Entre ellos tenemos el cáncer gástrico en el contexto de la infección crónica por *Helicobacter pylori* y los carcinomas hepatocelulares asociados a las infecciones crónicas por los virus de la hepatitis B y C. Aunque no se conocen bien los mecanismos mediante los cuales la inflamación crónica puede favorecer la aparición de tumores, hay varias posibilidades, confirmadas por datos en modelos de roedores. Se considera que las células del sistema inmunitario innato son las principales células inmunitarias responsables del favorecimiento de los tumores. La activación crónica de las células de la inmunidad innata, sobre todo los macrófagos, se caracteriza por angiogenia y reestructuración hística, y estos dos fenómenos favorecen la formación de tumores. Las células de la inmunidad innata también pueden contribuir a la transformación maligna de las células mediante la generación de radicales libres que lesionan el ADN y producen mutaciones de los genes supresores de tumores y de los oncogenes. Algunos datos indican que las células del sistema inmunitario innato, como los mastocitos, los neutrófilos y los macrófagos, secretan factores solubles que favorecen la progresión del ciclo celular y la supervivencia de las células tumorales. El sistema inmunitario adaptativo puede favorecer la activación crónica de las células inmunitarias innatas de varias formas, incluyendo la activación de los macrófagos mediada por linfocitos T en el contexto de infecciones persistentes por microorganismos intracelulares. Por tanto, el sistema inmunitario adaptativo puede potenciar indirectamente las actividades promotoras de tumores del sistema inmunitario innato. Los efectos promotores de tumores por el sistema inmunitario son paradójicos, y son un área de investigación activa en el momento actual. Estos efectos de inflamación crónica también son teóricamente dianas excelentes para la intervención farmacológica, porque ya se dispone de una amplia variedad de antiinflamatorios eficaces. El reto para los oncólogos es conseguir un equilibrio beneficioso en el que no se comprometan las respuestas inmunitarias adaptativas antitumorales protectoras, a la vez que se controlan las enfermedades inflamatorias crónicas potencialmente peligrosas.

RESUMEN

- Los tumores expresan antígenos que son reconocidos por el sistema inmunitario, pero la mayoría de los tumores son inmunógenos débiles, y las respuestas inmunitarias no pueden con frecuencia evitar el crecimiento de tumores. Se puede estimular al sistema inmunitario para que destruya los tumores de forma eficaz.

- Los antígenos tumorales reconocidos por los LTC son los principales inductores y las principales dianas de la inmunidad antitumoral. Estos antígenos incluyen mutantes de oncogenes y de otras proteínas celulares, proteínas normales cuya expresión está alterada o aumentada en los tumores, y productos de virus oncógenos.

- Los anticuerpos específicos para las células tumorales reconocen antígenos que son utilizados para el diagnóstico y que son posibles dianas para el tratamiento con anticuerpos. Estos antígenos incluyen antígenos oncofetales, que se expresan normalmente durante la vida fetal y cuya expresión está alterada en algunos tumores; glucoproteínas y glucolípidos de membrana alterados; y moléculas que normalmente se expresan en las células a partir de las cuales se originan los tumores y que, por tanto, son antígenos de diferenciación de tipos celulares particulares.

- Las respuestas inmunitarias que son capaces de destruir a las células tumorales están mediadas por LTC, linfocitos NK y macrófagos activados. No está bien definida la función de estos mecanismos efectores inmunitarios en la protección de los individuos frente a los tumores.

- Los tumores escapan a las respuestas inmunitarias por varios mecanismos, como la inhibición de la expresión de las moléculas de CPH, la selección de células que no expresan antígenos tumorales, la síntesis de sustancias inmunodepresoras y la inducción de tolerancia a los antígenos tumorales.

- La inmunoterapia antitumoral tiene como objetivo potenciar las respuestas inmunitarias activas frente a estos tumores o administrar a los pacientes efectores inmunitarios específicos del tumor. Las respuestas inmunitarias se pueden potenciar de forma activa mediante la vacunación con células o antígenos tumorales, la administración de tumores modificados para que se expresen concentraciones elevadas de coestimuladores o citocinas que estimulen la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T, y la administración sistémica de citocinas. La inmunidad antitumoral también se puede potenciar bloqueando las vías inhibidoras de la inmunorregulación. Los abordajes de la inmunoterapia pasiva incluyen la administración de anticuerpos antitumorales, de anticuerpos conjugados con fármacos tóxicos (inmunotoxinas) y de linfocitos T y linfocitos NK reactivos frente al tumor aislados de los pacientes y expandidos mediante cultivo con factores de crecimiento.

Bibliografía seleccionada

Banchereau J, and AK Palucka. Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer. Nature Reviews Immunology 5:296–306, 2005.

Berzofsky JA, M Terabe, S Oh, IM Belyakov, JD Ahlers, JE Janik, and JC Morris. Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. Journal of Clinical Investigation 113:1515–1525, 2004.

Bleakley M, and SR Riddell. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. Nature Reviews Cancer 4:371–380, 2004.

Boon T, PG Coulie, BJ Van den Eynde, and P van der Bruggen. Human T cell responses against melanoma. Annual Review of Immunology 24:175–208, 2006.

Burnet FM. The concept of immunological surveillance. Progress in Experimental Tumor Research 13:1–27, 1970.

Coulie PG, and T Connerotte. Human tumor-specific T lymphocytes: does function matter more than number? Current Opinion in Immunology 17:320–325, 2005.

de Visser KE, A Eichten, and LM Coussens. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. Nature Reviews Cancer 6:24–37, 2006.

Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nature Reviews Cancer 4:11–22, 2004.

Dunn GP, LJ Old, and RD Schreiber. The three Es of cancer immunoediting. Annual Review of Immunology 22:329–360, 2004.

Fong L, and EG Engelman. Dendritic cells in cancer immunotherapy. Annual Review of Immunology 18:245–273, 2000.

Gattinoni L, DJ Powell, Jr., SA Rosenberg, and NP Restifo. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. Nature Reviews Immunology 6:383–393, 2006.

Gilboa E. The promise of cancer vaccines. Nature Reviews Cancer 4:401–411, 2004.

Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. Lancet Oncology 5:292–302, 2004.

Herberman RB. Cancer immunotherapy with natural killer cells. Seminars in Oncology 29:27–30, 2002.

Laheru DA, DM Pardoll, and EM Jaffee. Genes to vaccines for immunotherapy: how the molecular biology revolution has influenced cancer immunology. Molecular Cancer Therapy 4:1645–1652, 2005.

Pardoll DM. Does the immune system see tumors as foreign or self? Annual Review of Immunology 21:807–839, 2003.

Peggs KS, SA Quezada, AJ Korman, and JP Allison. Principles and use of anti-LTCA4 antibody in human cancer immunotherapy. Current Opinions in Immunology 18:206–213, 2006.

Reiter Y. Recombinant immunotoxins in targeted cancer cell therapy. Advances in Cancer Research 81:93–124, 2001.

Simpson AJ, OL Caballero, A Jungbluth, YT Chen, and LJ Old. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. Nature Reviews Cancer 5:615–625, 2005.

Smyth MJ, Y Hayakawa, K Takeda, and H Yagita. New aspects of natural killer cell surveillance and therapy of cancer. Nature Reviews Cancer 2:850–861, 2002.

Stevanovic S. Identification of tumour-associated T-cell epitopes for vaccine development. Nature Reviews Cancer 2:514–520, 2002.

Thorley-Lawson DA, and A Gross. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. New England Journal of Medicine 350:1328–1337, 2004.

Waldmann TA. Effective cancer therapy through immunomodulation. Annual Review of Medicine 57:65–81, 2006.

Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. Nature Reviews Immunology 6:295–307, 2006.

Capítulo 18

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR RESPUESTAS INMUNITARIAS: HIPERSENSIBILIDAD Y AUTOINMUNIDAD

Causas y tipos de enfermedades por hipersensibilidad, 419

Enfermedades producidas por anticuerpos, 421
  Enfermedades causadas por anticuerpos contra antígenos celulares o hísticos fijados, 422
  Enfermedades producidas por inmunocomplejos, 423

Enfermedades producidas por linfocitos T, 425
  Enfermedades producidas por hipersensibilidad retardada, 426
  Enfermedades producidas por linfocitos T citotóxicos, 431

Patogenia de la autoinmunidad, 432
  Predisposición génica a la autoinmunidad, 433
  Participación de las infecciones en la autoinmunidad, 436
  Otros factores de la autoinmunidad, 438

Métodos terapéuticos de las enfermedades de origen inmunitario, 438

Resumen, 438

La inmunidad adaptativa tiene la importante misión de defender al huésped frente a las infecciones microbianas, pero las respuestas inmunitarias también pueden producir lesiones hísticas y enfermedades. Los trastornos causados por respuestas inmunitarias reciben el nombre de **enfermedades por hipersensibilidad**. Este término procede de la definición clínica de inmunidad como «sensibilidad», que se basa en la observación de que el individuo expuesto a un antígeno muestra una reacción identificable, o es «sensible», a las exposiciones posteriores a ese mismo antígeno. Normalmente la respuesta inmunitaria erradica a los microorganismos infecciosos sin producir lesiones graves en los tejidos del huésped. Sin embargo, a veces estas respuestas están controladas de forma inadecuada o se dirigen incorrectamente hacia los tejidos del huésped, y en estas situaciones la causa de la enfermedad es la respuesta, que normalmente es beneficiosa.

En este capítulo se describe la patogenia de los distintos tipos de enfermedades por hipersensibilidad, prestando un interés especial a los mecanismos efectores causantes de lesión hística y a los mecanismos de la autoinmunidad. A lo largo de todo el capítulo se utilizarán ejemplos de enfermedades clínicas o experimentales para ilustrar los principios más importantes. Se concluye con unas breves consideraciones sobre el tratamiento de las enfermedades de origen inmunológico.

CAUSAS Y TIPOS DE ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD

Las respuestas inmunitarias pueden ser patológicas debido a diversas alteraciones diferentes.

- *Autoinmunidad.* El fallo de los mecanismos normales de autotolerancia (véase capítulo 11) da lugar a reacciones frente a las células y tejidos propios que se denominan *autoinmunidad.* Las enfermedades producidas por autoinmunidad se denominan *enfermedades autoinmunitarias.* Se volverá a los mecanismos de la autoinmunidad más adelante en este capítulo.

- *Reacciones frente a microorganismos.* Las respuestas inmunitarias frente a los antígenos microbianos pueden producir enfermedades si las reacciones son excesivas o si los microorganismos son anormalmente persistentes. Si se sintetizan anticuerpos frente a esos antígenos, los anticuerpos pueden unirse a los antígenos microbianos para producir inmunocomplejos, que se depositan en los tejidos y desencadenan la inflamación. Las respuestas de los linfocitos T frente a los microorganismos persistentes pueden dar lugar a una inflamación grave, a veces con formación de granulomas; esta es la causa de la lesión hística en la tuberculosis y otras infecciones. Raras veces los anticuerpos o los linfocitos T que reaccionan con un microorganismo pueden producir una reacción cruzada con un tejido del huésped. Algunas veces la respuesta inmunitaria productora de enfermedad puede ser totalmente normal, pero en el proceso de erradicación de la infección se lesionan los tejidos del huésped. En la *hepatitis vírica*, el virus que infecta las células hepáticas no es citopático, aunque es reconocido como extraño por el sistema inmunitario. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) intentan eliminar las células infectadas, y esta respuesta inmunitaria normal lesiona las células hepáticas. No se considera que este tipo de reacción normal sea hipersensibilidad.
- *Reacciones frente a antígenos ambientales.* La mayor parte de los individuos sanos no reacciona frente a sustancias ambientales frecuentes y generalmente inofensivas, pero casi el 20% de la población muestra una «respuesta anormal» frente a estas sustancias. Las reacciones frente a estas sustancias ambientales pueden estar producidas por reacciones de hipersensibilidad inmediata o retardada (HSR) (véase más adelante).

En todas estas enfermedades los mecanismos de lesión hística son los mismos que los que actúan normalmente eliminando a los patógenos infecciosos, es decir, los anticuerpos, los linfocitos T y otras diversas células efectoras. El problema en las enfermedades por hipersensibilidad es que la respuesta se desencadena y se mantiene de forma inadecuada. Como es difícil o imposible eliminar los estímulos de estas respuestas inmunitarias anormales (p. ej., antígenos propios y microorganismos persistentes), y como el sistema inmunitario tiene muchos bucles de retroalimentación positiva incorporados (mecanismos de amplificación), una vez que comienza una respuesta inmunitaria patológica es difícil controlarla o finalizarla. Por tanto, estas enfermedades por hipersensibilidad tienden a ser crónicas, con frecuencia debilitantes, y plantean dificultades terapéuticas. Como la inflamación, típicamente la inflamación crónica, es un componente importante de la anatomía patológica de estos trastornos, a veces se agrupan bajo el epígrafe de *enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario.*

Las enfermedades por hipersensibilidad se clasifican según el tipo de respuesta inmunitaria y el mecanismo efector responsable de la lesión celular e hística (tabla 18-1). La hipersensibilidad inmediata producida por los anticuerpos IgE y los mastocitos, que también se denomina hipersensibilidad de tipo I, es el tipo de enfermedad por hipersensibilidad más prevalente y se describe por separado en capítulo 19. Anticuerpos distintos a la IgE pueden causar lesiones de los tejidos mediante la atracción y activación de las células inflamatorias y la interferencia en las funciones celulares normales. Algunos de estos anticuerpos son específicos para antígenos de células concretas o de la matriz extracelular y se

Tabla 18-1. Clasificación de las enfermedades inmunitarias

Tipo de hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios patológicos	Mecanismos de lesión hística y enfermedad
Hipersensibilidad inmediata: tipo I	Anticuerpo IgE	Mastocitos y sus mediadores (aminas vasoactivas, mediadores lipídicos, citocinas)
Mediada por anticuerpos: tipo II	Anticuerpos IgM o IgG contra antígenos de la superficie celular o la matriz extracelular	Opsonización y fagocitosis de las células Reclutamiento y activación de leucocitos (neutrófilos, macrófagos) mediados por el complemento y el receptor del Fc Alteraciones de las funciones celulares (p. ej., transmisión de señales de receptores hormonales)
Mediada por inmunocomplejos: tipo III	Inmunocomplejos circulantes formados por antígenos y anticuerpos IgM o IgG	Reclutamiento y activación de leucocitos mediados por el complemento y el receptor del Fc
Mediada por linfocitos T: tipo IV	1. Linfocitos T $CD4^+$ (hipersensibilidad retardada) 2. LTC $CD8^+$ (citólisis mediada por linfocitos T)	1. Activación de macrófagos, inflamación mediada por citocinas 2. Muerte directa de las células diana, inflamación mediada por citocinas

encuentran unidos a estas células o tejidos o como anticuerpos libres en la circulación; las alteraciones debidas a estos *anticuerpos reciben el nombre de enfermedades por hipersensibilidad de tipo II.* Otros anticuerpos pueden formar inmunocomplejos en la circulación que después se depositan en los tejidos, sobre todo en los vasos sanguíneos, provocando lesiones. Las enfermedades por inmunocomplejos se llaman también enfermedades por hipersensibilidad de tipo III. Por último, las lesiones hísticas pueden ser causadas por linfocitos T que activan los mecanismos efectores de la hipersensibilidad retardada (HSR) o lisan directamente las células diana; estos cuadros reciben el nombre de enfermedades por hipersensibilidad de tipo IV. Actualmente se sabe que muchas enfermedades por hipersensibilidad están mediadas por los linfocitos T_H1, y en ellas los linfocitos T producen inflamación directamente o estimulan la síntesis de anticuerpos que lesionan los tejidos e inducen inflamación. Otras poblaciones de linfocitos T que favorecen la inflamación son los linfocitos «T_H17» productores de IL-17. Por el contrario, las enfermedades por hipersensibilidad inmediata (alérgicas) son los prototipos de enfermedades mediadas por los linfocitos T_H2, en las cuales los linfocitos T estimulan la síntesis de anticuerpos IgE (véase capítulo 19).

En este capítulo no usaremos las designaciones numéricas, sino las descripciones que identifican a los mecanismos patogénicos y que son más informativas. Esta clasificación es útil porque los distintos tipos de respuestas inmunitarias patógenas producen diferentes patrones de lesión hística y pueden variar en su especificidad por los diversos tejidos. En consecuencia, las características clínicas y anatomopatológicas de los trastornos que provocan son asimismo distintas. Sin embargo, en el contexto clínico, las enfermedades de origen inmunitario suelen ser complejas y se deben a menudo a combinaciones de respuestas inmunitarias humorales y celulares y a múltiples mecanismos efectores. Esta complejidad no resulta sorprendente, dado que, en condiciones normales, un solo antígeno puede estimular respuestas tanto humorales como celulares.

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR ANTICUERPOS

Las enfermedades producidas por anticuerpos se deben a anticuerpos que se unen a antígenos en células o tejidos extracelulares concretos o a complejos antígeno-anticuerpo que se forman en la circulación y se depositan en las paredes de los vasos (figura 18-1). Para confirmar que una enfermedad determinada se debe a anticuerpos, es necesario demostrar que es posible provocar las lesiones en un animal normal mediante la transferencia adoptiva de inmunoglobulina purificada a partir de la sangre o los tejidos afectados del paciente que sufre la enfermedad. A veces se observa un experimento de la naturaleza en los hijos de madres que padecen una enfermedad mediada por anticuerpos. Estos lactantes pueden nacer con una expresión transitoria de la enfermedad debida al paso de anticuerpos a través de la pla-

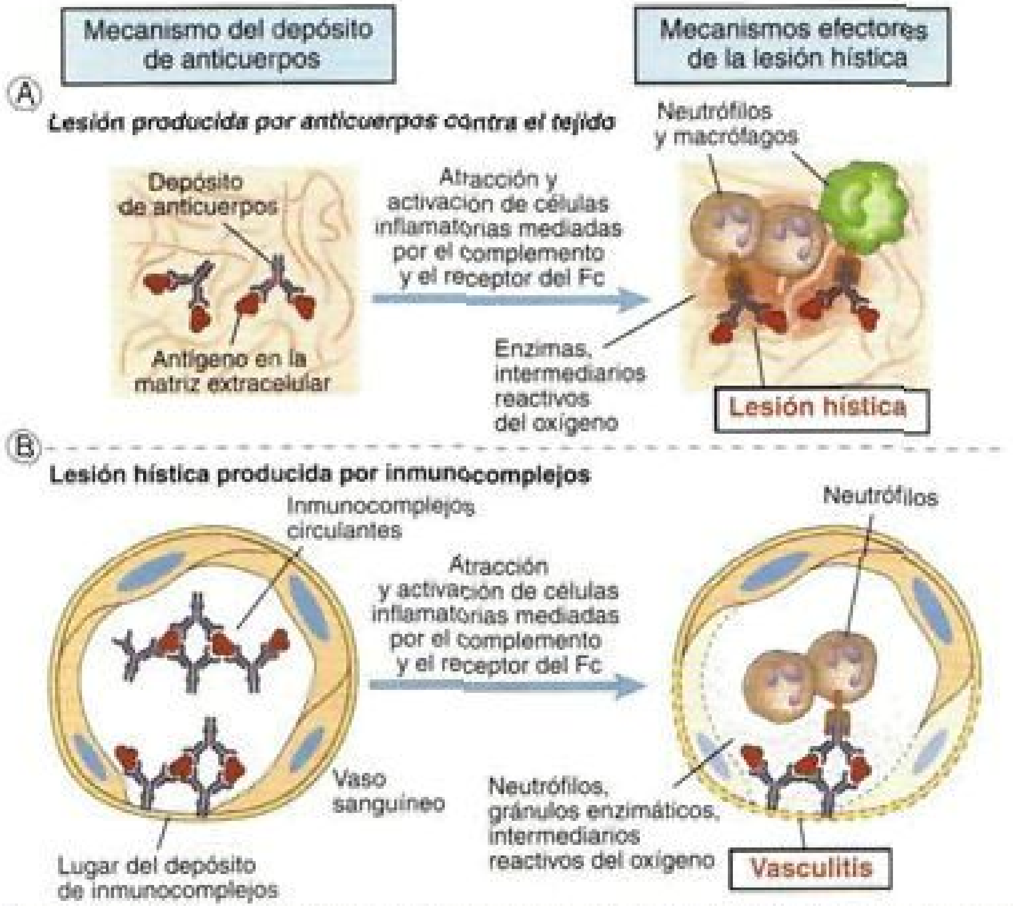

Mecanismo del depósito de anticuerpos
Mecanismos efectores de la lesión hística
A
Lesión producida por anticuerpos contra el tejido
Depósito de anticuerpos
Antígeno en la matriz extracelular
Atracción y activación de células inflamatorias mediadas por el complemento y el receptor del Fc
Neutrófilos y macrófagos
Enzimas, intermediarios reactivos del oxígeno
Lesión hística
B
Lesión hística producida por inmunocomplejos
Inmunocomplejos circulantes
Vaso sanguíneo
Lugar del depósito de inmunocomplejos
Atracción y activación de células inflamatorias mediadas por el complemento y el receptor del Fc
Neutrófilos
Neutrófilos, gránulos enzimáticos, intermediarios reactivos del oxígeno
Vasculitis

FIGURA 18-1 Tipos de enfermedades mediadas por anticuerpos. Los anticuerpos pueden unirse de forma específica a antígenos hísticos **(A)** o depositarse como inmunocomplejos formados en la circulación **(B).** En ambos casos, los anticuerpos depositados causan una inflamación que origina la lesión del tejido.

centa. Sin embargo, en la situación clínica normal, el diagnóstico de las enfermedades producidas por anticuerpos o inmunocomplejos suele realizarse mediante la demostración de anticuerpos o inmunocomplejos en la circulación o depositados en los tejidos, así como por las similitudes clinicohistológicas con enfermedades experimentales en que se ha demostrado mediante transferencia adoptiva que están mediadas por anticuerpos.

Enfermedades causadas por anticuerpos contra antígenos celulares o hísticos fijados

Los anticuerpos frente a antígenos celulares o de la matriz extracelular provocan enfermedades que afectan de forma específica a las células o tejidos que contienen dichos antígenos. En la mayoría de los casos, estos anticuerpos son autoanticuerpos, aunque a veces se sintetizan contra un antígeno extraño que produce reacciones inmunitarias cruzadas con un componente de los tejidos propios. Los anticuerpos frente a estos antígenos pueden causar enfermedades mediante tres mecanismos principales (figura 18-2). En primer lugar, los anticuerpos pueden opsonizar las células o activar el sistema del complemento, induciendo la formación de proteínas del complemento que opsonizan las células. Estas células son fagocitadas y destruidas por los fagocitos que expresan receptores para las porciones Fc de los anticuerpos y receptores para las proteínas del complemento. Se trata del mecanismo más importante de destrucción celular en la anemia hemolítica autoinmunitaria y la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, y también es el responsable de la hemólisis en las reacciones transfusionales. En segundo lugar, los anticuerpos depositados en los tejidos atraen a neutrófilos y macrófagos, que se unen a los anticuerpos o las proteínas del complemento mediante sus receptores del Fc y del complemento. Estos leucocitos se activan y sus productos originan lesiones en los tejidos. Es el mecanismo de lesión de la glomerulonefritis mediada por anticuerpos, entre otras muchas enfermedades. En tercer lugar, los anticuerpos que se unen a receptores de células normales o a otras proteínas pueden alterar las funciones de tales receptores o proteínas y provocar una enfermedad en la que no existe una lesión hística real. Las anomalías funcionales mediadas por anticuerpos son la

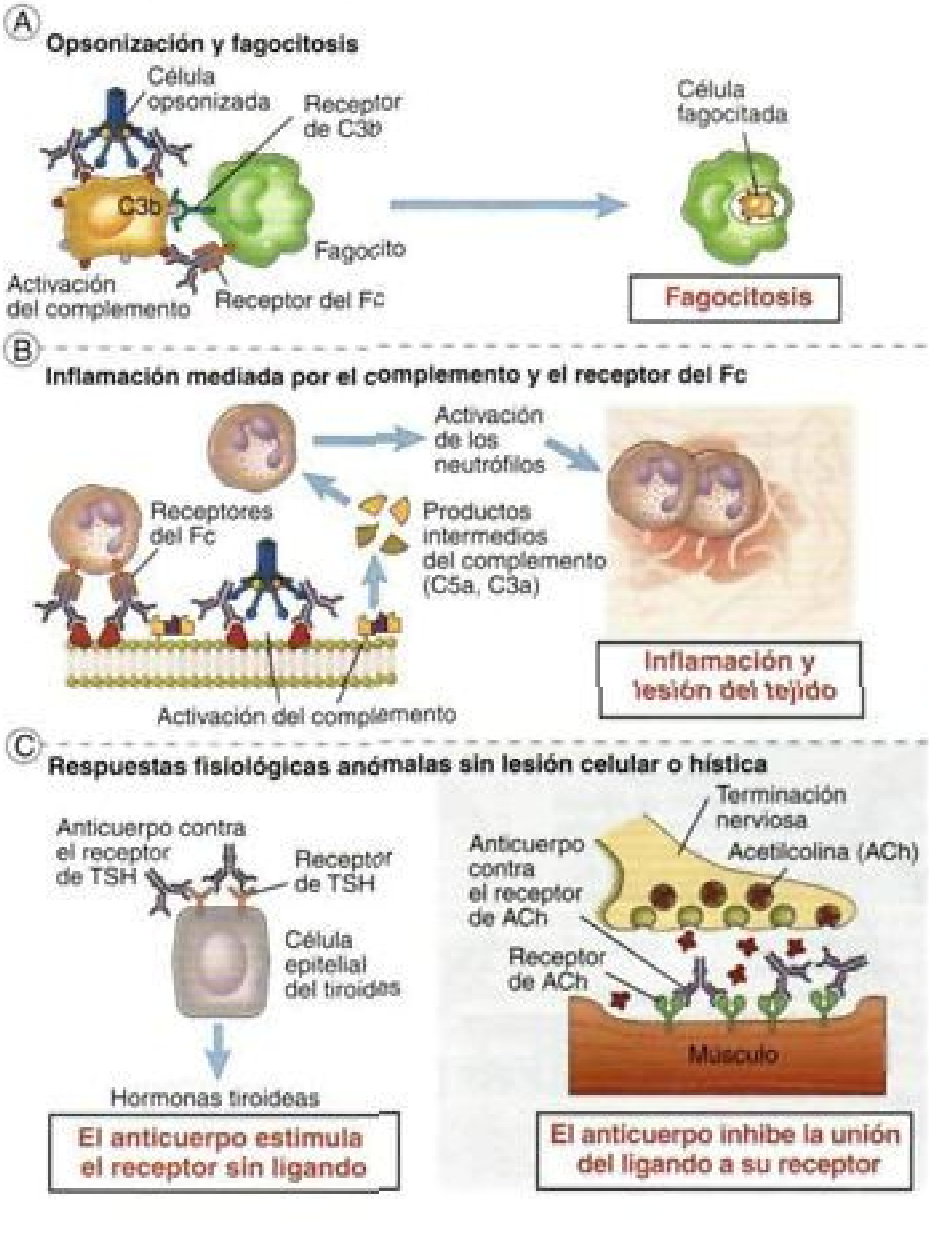

A
Opsonización y fagocitosis
Célula opsonizada
Receptor de C3b
C3b
Fagocito
Activación del complemento
Receptor del Fc
Célula fagocitada
Fagocitosis
B
Inflamación mediada por el complemento y el receptor del Fc
Activación de los neutrófilos
Receptores del Fc
Productos intermedios del complemento (C5a, C3a)
Activación del complemento
Inflamación y lesión del tejido
C
Respuestas fisiológicas anómalas sin lesión celular o hística
Anticuerpo contra el receptor de TSH
Receptor de TSH
Célula epitelial del tiroides
Hormonas tiroideas
El anticuerpo estimula el receptor sin ligando
Terminación nerviosa
Acetilcolina (ACh)
Anticuerpo contra el receptor de ACh
Receptor de ACh
Músculo
El anticuerpo inhibe la unión del ligando a su receptor

FIGURA 18-2 Mecanismos efectores de la enfermedad mediada por anticuerpos. A. Los anticuerpos opsonizan las células y pueden activar el complemento, lo que genera productos del complemento que también opsonizan las células, facilitando su fagocitosis a través de los receptores del Fc o del C3 de los fagocitos. **B.** Los anticuerpos atraen a los leucocitos uniéndose a receptores del Fc o activando el complemento, con la consiguiente liberación de productos intermedios que poseen actividad quimiotáctica frente a los leucocitos. **C.** Los anticuerpos específicos para los receptores de la superficie celular de hormonas o neurotransmisores pueden estimular la actividad de los receptores incluso sin la hormona *(recuadro izquierdo)* o pueden inhibir la unión del neurotransmisor a su receptor *(recuadro derecho)*. TSH, tirotropina.

Tabla 18-2. Ejemplos de enfermedades producidas por anticuerpos específicos frente célula o tejido

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clinicohistológicas
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana eritrocítica (antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonización y fagocitosis de eritrocitos	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	Proteínas de membrana de las plaquetas (gpIIb:IIIa integrina)	Opsonización y fagocitosis de plaquetas	Hemorragias
Pénfigo vulgar	Proteínas de las uniones intercelulares de los queratinocitos de la epidermis (cadherina epidérmica)	Activación mediada por anticuerpos de las proteasas, rotura de las adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis asociada a ANCA	Proteínas de los gránulos de los neutrófilos, supuestamente liberadas por neutrófilos activados	Desgranulación de los neutrófilos e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colágena de las membranas basales del glomérulo renal y el alvéolo pulmonar	Inflamación mediada por el complemento y el receptor del Fc	Nefritis, hemorragias pulmonares
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared celular del estreptococo; reacción cruzada del anticuerpo con un antígeno del miocardio	Inflamación, activación de macrófagos	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina; reduce los receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor de TSH	Estimulación mediada por anticuerpos del receptor de TSH	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a insulina	Receptor de insulina	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiperglucemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco, menor absorción de vitamina B_{12}	Eritropoyesis anómala, anemia

Abreviaturas: ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; TSH, tirotropina.

causa de la enfermedad de Graves (hipertiroidismo) y de la miastenia grave. La tabla 18-2 contiene ejemplos de enfermedades humanas por hipersensibilidad que se deben a anticuerpos dirigidos contra antígenos propios. Los depósitos de anticuerpos en los tejidos pueden detectarse mediante el estudio morfológico de algunas de estas enfermedades, y suelen asociarse a una activación local del complemento, inflamación y lesión hística (figura 18-3).

Enfermedades producidas por inmunocomplejos

Los inmunocomplejos que causan enfermedad pueden estar formados por antígenos tanto propios como extraños, unidos a los correspondientes anticuerpos. Las características anatomopatológicas de las enfermedades provocadas por inmunocomplejos reflejan la localización de los depósitos, pero no dependen de la procedencia celular del antígeno. Por tanto, estas enfermedades tienden a ser sistémicas, con una especificidad escasa o nula por tejidos u órganos concretos.

Ya en 1911, un astuto médico denominado Clemens von Pirquet sospechó la existencia de enfermedades producidas por inmunocomplejos. En aquella época se comenzaba a tratar las infecciones diftéricas con suero procedente de caballos inmunizados con la toxina diftérica, en lo que constituye un ejemplo de inmunización pasiva frente a la toxina mediante la transferencia de suero que contiene anticuerpos antitoxina. Von Pirquet observó que los pacientes en que se administraba el suero de caballo que contenía la antitoxina presentaban inflamación articular (artritis), exantemas y fiebre. Esta reacción presentaba dos características clínicas que indicaban que no se debía a la infección ni a algún componente tóxico del suero: en primer lugar, los síntomas aparecían incluso aunque la inyección de suero de caballo no contuviera antitoxina, por lo que las lesiones no podían atribuirse al anticuerpo contra la difteria; en segundo lugar, los síntomas se manifestaban al menos una semana después de la primera inyección de suero y cada vez con mayor rapidez en caso de inyecciones repetidas. Von Pirquet llegó a la conclusión de que esta enfermedad se debía a una respuesta del huésped frente a algún componente del sue-

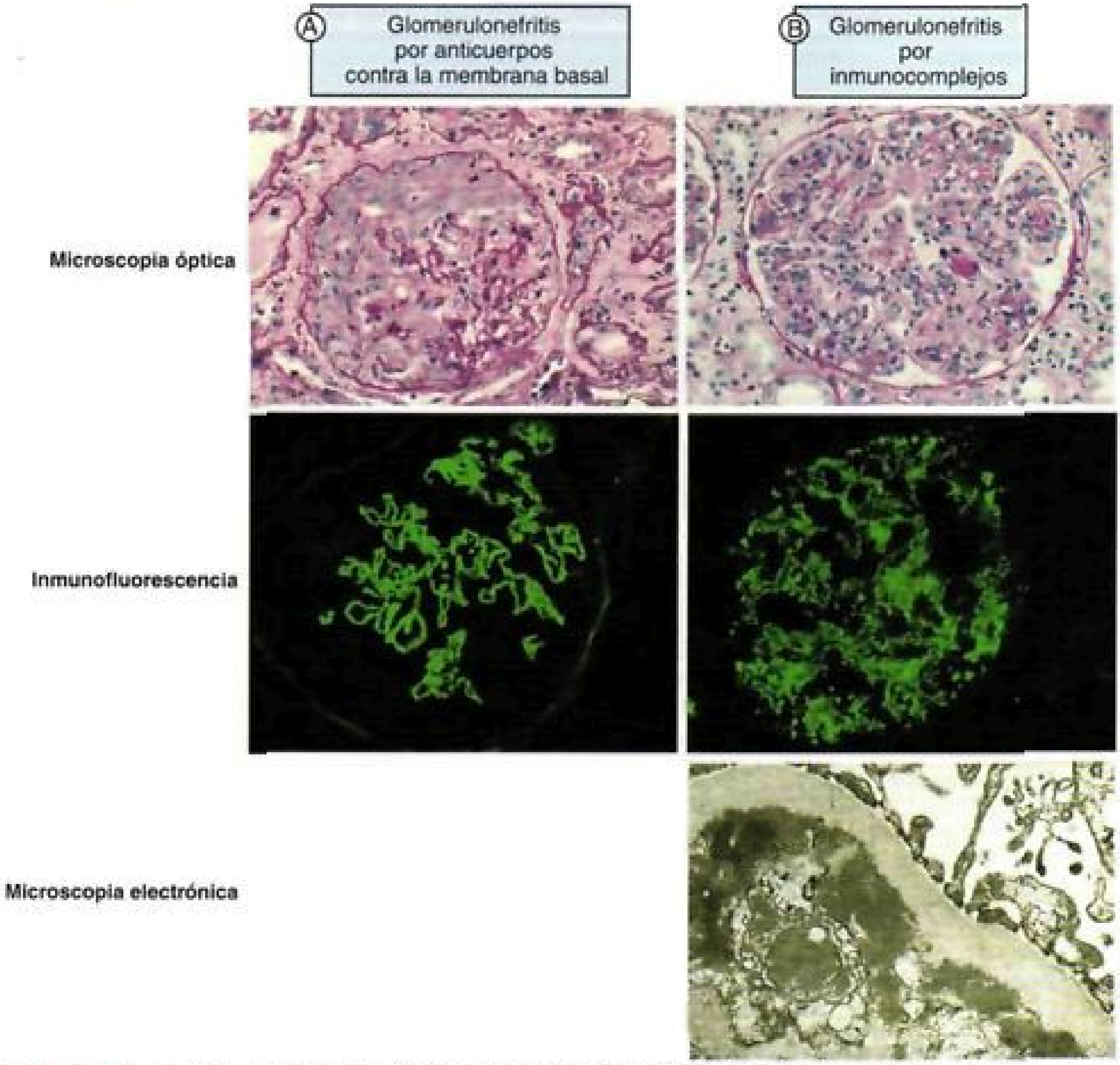

A
Glomerulonefritis por anticuerpos contra la membrana basal
B
Glomerulonefritis por inmunocomplejos
Microscopia óptica
Inmunofluorescencia
Microscopia electrónica

FIGURA 18-3 **Características anatomopatológicas de la glomerulonefritis por anticuerpos. A.** Glomerulonefritis inducida por un anticuerpo contra la membrana basal del glomérulo (síndrome de Goodpasture): la fotografía de microscopia óptica muestra inflamación glomerular y una lesión grave, mientras que la inmunofluorescencia revela depósitos lisos (lineales) de anticuerpos a lo largo de la membrana basal. **B.** Glomerulonefritis inducida por el depósito de inmunocomplejos (lupus eritematoso sistémico): la microscopia óptica muestra inflamación con neutrófilos, y la inmunofluorescencia y la microscopia electrónica revelan depósitos gruesos (granulares) de complejos antígeno-anticuerpo a lo largo de la membrana basal. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

ro, y sugirió que el huésped elaboraba anticuerpos frente a las proteínas del suero del caballo, que estos anticuerpos formaban complejos con las proteínas inyectadas y que la causa de la enfermedad eran los anticuerpos o inmunocomplejos. Hoy sabemos que estas conclusiones son totalmente ciertas. Llamó a este cuadro **enfermedad del suero**, que constituye el prototipo de trastorno sistémico mediado por inmunocomplejos.

- Gran parte de los conocimientos actuales sobre las enfermedades por inmunocomplejos proceden de los estudios efectuados en modelos experimentales de enfermedad del suero. La vacunación de un animal, como un conejo, con una dosis elevada de antígeno proteínico extraño induce la formación de anticuerpos frente al antígeno (figura 18-4). Estos anticuerpos forman complejos con los antígenos circulantes y estimulan inicialmente la fagocitosis y la eliminación de los antígenos por los macrófagos en el hígado y el bazo. Cuando el número de complejos antígeno-anticuerpo aumenta, algunos se depositan en los lechos vasculares. En estos tejidos, los anticuerpos de los complejos pueden activar el complemento, con la consiguiente disminución de su concentración en el suero. La activación del complemento atrae y activa células inflamatorias, sobre todo neutrófilos, en los lugares donde se depositaron los complejos, y son los neutrófilos los que producen la lesión del tejido. Los neu-

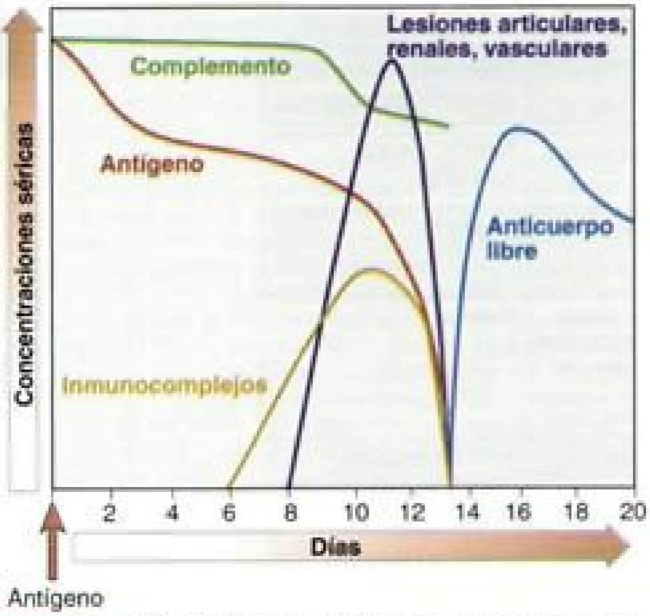


FIGURA 18-4 Secuencia de las respuestas inmunitarias en la enfermedad del suero aguda experimental. La inyección de albúmina sérica bovina a un conejo provoca la síntesis de anticuerpos específicos y la formación de inmunocomplejos. Estos complejos se depositan en varios tejidos, activan el complemento (con el consiguiente descenso de las concentraciones de complemento sérico) y producen lesiones inflamatorias que curan cuando se eliminan los complejos y el antígeno restante. (Adaptado de Cochrane CG. Immune complex-mediated tissue injury. En Cohen S, PA Ward y RT McCluskey [eds]. Mechanisms of Immunopathology. Werbel & Peck, New York, 1979, pp. 29-48. Copyright 1979, Wiley-Liss, Inc.)

tróﬁlos se unen también a inmunocomplejos mediante sus receptores de Fcγ. Dado que los complejos se depositan principalmente en las arterias de calibre pequeño, los glomérulos renales y las membranas sinoviales, las manifestaciones anatomopatológicas y clínicas consisten en vasculitis, nefritis y artritis. Los síntomas clínicos suelen ser de corta duración y las lesiones curan, salvo que se vuelva a inyectar antígeno. Este cuadro es un ejemplo de **enfermedad del suero aguda**. Las inyecciones repetidas de antígenos que inducen la formación de complejos más pequeños, los cuales se depositan sobre todo en riñones, arterias y pulmones, producen una enfermedad más prolongada y lenta, denominada **enfermedad del suero crónica**.

- Una forma localizada de vasculitis experimental por inmunocomplejos es la denominada **reacción de Arthus**, que aparece al inyectar un antígeno por vía subcutánea en un animal previamente inmunizado o en un animal al que se ha administrado por vía intravenosa un anticuerpo especíﬁco contra el antígeno. Los anticuerpos circulantes se unen rápidamente al antígeno inyectado y forman inmunocomplejos que se depositan en las paredes de las arterias de pequeño calibre del lugar de la inyección. Este depósito provoca una vasculitis cutánea local con necrosis.

Los complejos antígeno-anticuerpo se producen durante las respuestas inmunitarias normales, pero sólo dan lugar a una enfermedad cuando se forman en cantidades excesivas que no pueden eliminarse con eﬁcacia, por lo que se depositan en los tejidos. La magnitud del depósito de inmunocomplejos en los tejidos depende de la naturaleza de los complejos y de las características de los vasos sanguíneos. Los complejos pequeños no suelen ser fagocitados y tienden a depositarse en los vasos en mayor medida que los complejos más grandes, que a menudo son eliminados por los fagocitos. Los complejos que contienen antígenos catiónicos se unen con avidez a los componentes con carga negativa de las membranas basales de los vasos sanguíneos y los glomérulos renales. Es típico que estos complejos originen una lesión hística grave y duradera. Los capilares de los glomérulos renales y las membranas sinoviales son vasos a través de los cuales se produce un ultraﬁltrado del plasma (para formar la orina y el líquido sinovial) mediante el paso de líquido a través de la pared capilar a una presión hidrostática elevada, lo que explica que sean las localizaciones más frecuentes del depósito de inmunocomplejos. Además, estos complejos pueden activar las células inﬂamatorias y los mastocitos para que secreten citocinas y mediadores vasoactivos, que favorecen la adhesión de los leucocitos al endotelio, la permeabilidad vascular y el depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos debido a la separación de los espacios interendoteliales.

El depósito de los inmunocomplejos en las paredes de los vasos provoca una inﬂamación y lesión de los vasos y los tejidos adyacentes mediada por el complemento y los receptores del Fc. En los vasos puede detectarse el depósito de anticuerpos y de complemento y, si se conoce el antígeno, es posible identiﬁcar también sus moléculas en los depósitos (véase ﬁgura 18-3). Muchas enfermedades sistémicas de origen inmunitario se deben al depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos (tabla 18-3). Un prototipo de estas enfermedades es el **lupus eritematoso sistémico** (LES), una enfermedad autoinmunitaria en la que se producen numerosos autoanticuerpos. Entre sus manifestaciones clínicas destacan la glomerulonefritis y la artritis, que se atribuyen al depósito de inmunocomplejos compuestos por antígenos de ADN o nucleoproteínas propios y anticuerpos especíﬁcos (cuadro 18-1).

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR LINFOCITOS T

Los linfocitos T producen lesiones de los tejidos tanto mediante reacciones de hipersensibilidad retardada (HSR) como por lisis directa de las células diana (ﬁgura 18-5). Las reacciones de HSR se desencadenan por los linfocitos T $CD4^+$ de la subpoblación T_H1 y los linfocitos T $CD8^+$; ambos tipos secretan citocinas que activan los macrófagos (interferón gamma [IFN-γ]) e inducen inﬂamación (como el factor de necrosis tumoral [TNF]). La reacción inﬂamatoria asociada a las enfermedades producidas por linfocitos T es típicamente una inﬂamación crónica. Como la inﬂamación tiene una importancia fundamental en muchas enfermedades mediadas por linfocitos T, con frecuencia se denominan «enfermedades inﬂamatorias de mecanismo inmunitario». En algunos trastornos mediados por linfocitos T, los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ (LTC) destruyen directamente las células diana que portan antígenos asociados al complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase I. Los linfocitos T que provocan lesiones hísticas pueden ser autorreactivos o especíﬁcos de antígenos proteínicos extraños que están presentes en células o tejidos o unidos a ellos. Las lesiones hísticas causadas por los linfocitos T pueden acompañar también a respuestas inmunitarias protectoras intensas frente a microorganismos preexistentes, en especial, intracelulares que resisten la erradicación por los fagocitos y anticuerpos.

Tabla 18-3. Ejemplos de enfermedades humanas mediadas por inmunocomplejos

Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clinicohistológicas
Lupus eritematoso sistémico	ADN, nucleoproteínas, otros	Nefritis, artritis, vasculitis
Panarteritis nudosa	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	Vasculitis
Glomerulonefritis postestreptocócica	Antígeno de la pared celular del estreptococo; puede «plantarse» en la membrana basal glomerular	Nefritis
Enfermedad del suero	Varias proteínas	Artritis, vasculitis, nefritis

La participación de los linfocitos T en una enfermedad de origen inmunitario concreta se sospecha sobre todo cuando se demuestra su presencia en lesiones y se aíslan linfocitos T específicos para antígenos propios en los tejidos o la sangre del paciente. Los modelos animales también han sido muy útiles para determinar la patogenia de estos trastornos.

Enfermedades producidas por hipersensibilidad retardada

En las reacciones de HSR, la lesión del tejido es consecuencia de los productos de los macrófagos activados, tales como enzimas hidrolíticas, intermediarios reactivos del oxígeno, óxido nítrico y citocinas proinflamatorias (véase capítulo 13). Las células endoteliales vasculares de las lesiones pueden expresar mayores concentraciones de proteínas de superficie reguladas por las citocinas, como moléculas de adhesión y moléculas del CPH de la clase II. Las reacciones de HSR crónica suelen producir fibrosis, debido a la secreción de citocinas y factores de crecimiento por los macrófagos.

Muchas enfermedades autoinmunitarias específicas de un órgano se deben a reacciones de HSR inducidas por linfocitos T autorreactivos (tabla 18-4). En la **diabetes mellitus insulinodependiente** (DMID) (cuadro 18-2) se encuentran infiltrados de linfocitos y macrófagos alrededor de los islotes de Langerhans del páncreas, con destrucción de las células β productoras de insulina y la consiguiente deficiencia de síntesis hormonal. En los modelos animales de DMID, la enfermedad puede transmitirse a animales jóvenes que no la padecen inyectando linfocitos T procedentes de animales enfermos de mayor edad. La **esclerosis múltiple** (EM) es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central en la que linfocitos T CD4$^+$ de la subpo-

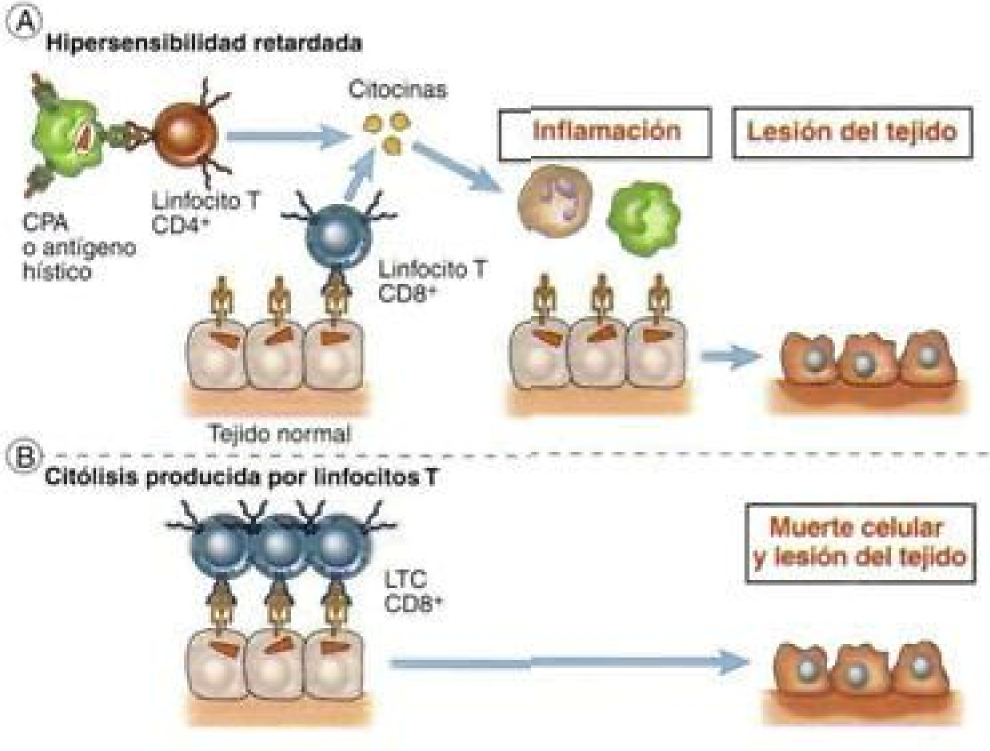


FIGURA 18-5 Mecanismos de las enfermedades mediadas por los linfocitos T. A. En las reacciones de hipersensibilidad retardada, los linfocitos T CD4$^+$ (y a veces los CD8$^+$) responden a los antígenos hísticos con una secreción de citocinas que estimula la inflamación y activa a los fagocitos, lo que provoca la lesión del tejido. CPA, célula presentadora de antígenos. **B.** En algunas enfermedades, los linfocitos T CD8$^+$ destruyen directamente las células del tejido.

Cuadro 18-1 ■ EN PROFUNDIDAD: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica, multiorgánica, que evoluciona con exacerbaciones y remisiones y que afecta sobre todo a las mujeres, con una incidencia de 1 por 700 mujeres de 20 a 60 años (alrededor de 1 por 250 en las mujeres negras), con una relación mujeres:varones de 10:1. Las manifestaciones clínicas más importantes consisten en erupciones cutáneas, artritis y glomerulonefritis, aunque también son frecuentes la anemia hemolítica, la trombocitopenia y la afectación del sistema nervioso central. En los pacientes con LES se encuentran muchos autoanticuerpos distintos, y los más frecuentes son los antinucleares, principalmente anti-ADN; otros se dirigen frente a ribonucleoproteínas, histonas y antígenos nucleolares. Los inmunocomplejos formados por estos autoanticuerpos y sus correspondientes antígenos son los responsables de la glomerulonefritis, la artritis y la vasculitis, que afecta a las arterias de calibre pequeño de todo el organismo. La anemia hemolítica y la trombocitopenia se deben a autoanticuerpos dirigidos respectivamente contra los eritrocitos y las plaquetas. La principal prueba diagnóstica de la enfermedad es la presencia de anticuerpos antinucleares; los anticuerpos frente al ADN nativo bicatenario son específicos del LES.

PATOGENIA. Los anticuerpos patógenos en la enfermedad son anticuerpos de afinidad elevada dependientes de los linfocitos T y específicos de los componentes nucleares. Se supone que los linfocitos B específicos del ADN propio se unen a complejos formados por proteínas nucleosómicas y ADN, procesan las proteínas y presentan los epítopos peptídicos a los linfocitos T cooperadores, con la consiguiente producción de autoanticuerpos anti-ADN. No se sabe si el defecto patogénico primario (pérdida de la tolerancia central o periférica) afecta a los linfocitos B, los linfocitos T cooperadores o a ambos. Parece que los antígenos que provocan la síntesis de autoanticuerpos proceden de las células en apoptosis y esto explicaría las exacerbaciones de la enfermedad cuando el paciente se expone a la luz ultravioleta (que estimula la apoptosis). Un modelo actual de la patogenia de la enfermedad es que las células apoptósicas no son eliminadas de forma eficiente, lo que da lugar a la persistencia de antígenos nucleares. Junto con la ausencia de autotolerancia, esto da lugar a la producción de anticuerpos frente a las proteínas nucleares y a la formación de inmunocomplejos. Los factores genéticos también contribuyen a la enfermedad. El riesgo relativo de las personas con HLA-DR2 o HLA-DR3 varía de 2 a 3 y asciende a 5 en las personas con ambos haplotipos. En alrededor del 10% de los pacientes con LES existen deficiencias de las proteínas de la vía clásica del complemento, sobre todo de C2 y C4. Estas deficiencias pueden causar una eliminación defectuosa de los inmunocomplejos. Los estudios realizados en ratones indican que las proteínas del complemento pueden intervenir asimismo en la aparición de los autoantígenos y en el mantenimiento de la tolerancia de los linfocitos B. Es interesante señalar que los linfocitos de la sangre periférica de los pacientes muestran datos de síntesis excesiva de IFN de tipo I y de respuesta excesiva a los mismos. Todavía se desconoce la función de esta citocina en la aparición de la enfermedad. Estudios recientes indican que la ocupación de los receptores de tipo *toll* por ARN y ADN puede participar en la activación de los linfocitos B para sintetizar anticuerpos frente a estos ácidos nucleicos y nucleoproteínas. Una duplicación de RTT7 puede ser un gen de susceptibilidad para el lupus en la cepa de ratones BXSB, que se describe más adelante.

MODELOS ANIMALES. Varias cepas de ratones endogámicos que presentan de manera espontánea enfermedades autoinmunitarias similares al lupus proporcionan sistemas experimentales útiles para estudiar la patogenia de la enfermedad. Las primeras descritas y las que desarrollan formas más parecidas al LES fueron las cepas NZB y (NZB × NZW)F$_1$. Las hembras presentan lesiones renales y anemia hemolítica con producción espontánea de autoanticuerpos anti-ADN. Los linfocitos B de los animales (NZB × NZW)F$_1$ responden exageradamente a los antígenos extraños, a los activadores policlonales y a las citocinas, y la síntesis de autoanticuerpos depende de linfocitos T cooperadores patógenos que reaccionan con los péptidos del nucleosoma. La activación de los linfocitos B también puede suponer la ocupación de receptores de tipo *toll* (RTT-9) por el ADN nuclear, tal vez formando un complejo con anticuerpos. Extensos estudios de estas cepas han constatado que tanto los genes del CPH de los progenitores NZB como genes no relacionados con el CPH y heredados de ambos progenitores contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Se está intentando definir los genes de susceptibilidad en estos ratones.

Los ratones con mutaciones en los genes de Fas o del ligando de Fas manifiestan una enfermedad autoinmunitaria que guarda ciertas semejanzas con el LES. Los genes *lpr* (de linfoproliferativo) y *gld* (de *generalized lymphoproliferative disease*, enfermedad linfoproliferativa generalizada) son alelos mutados de los genes de Fas y del ligando de Fas, respectivamente, y las cepas de ratones homocigotos para estos alelos mutantes muestran una gran disminución de Fas o poseen un ligando de Fas no funcionante. Tanto los ratones *lpr* como los *gld* sintetizan múltiples autoanticuerpos, sobre todo anti-ADN, y padecen una nefritis por inmunocomplejos. En estas cepas endogámicas aparecen asimismo adenopatías graves, debidas a la acumulación de una población no habitual de linfocitos T CD3$^+$CD4$^-$CD8$^-$. Debido al defecto de Fas o del ligando de Fas en estos ratones, los linfocitos B anérgicos no se pueden eliminar mediante lisis mediada por Fas, y también pueden sobrevivir linfocitos T cooperadores autorreactivos durante períodos anormalmente prolongados. La enfermedad de los ratones *lpr* o *gld* también depende de los genes de fondo, ya que es más grave en la cepa endogámica denominada MRL que en ninguna otra. En el ser humano, una enfermedad de fenotipo similar que recibe el nombre de síndrome linfoproliferativo autoinmunitario se debe a la mutación del gen que codifica Fas y que anula la capacidad de este receptor de muerte para emitir las señales de apoptosis. En el LES típico no se han demostrado anomalías de Fas ni del ligando de Fas.

Una tercera cepa endogámica que presenta una enfermedad similar al lupus es una cepa biotecnológica denominada BXSB, cuya susceptibilidad está ligada al cromosoma Y, por lo que sólo los machos resultan afectados. Estos ratones producen anticuerpos anti-ADN y sufren nefritis y vasculitis graves.

Otra cepa de ratones mutantes, denominados ratones «apolillados» (debido a las lesiones cutáneas) viables, también sintetizan concentraciones elevadas de autoanticuerpos. Los ratones apolillados tienen una mutación de la tirosina-fosfatasa SHP-1, que se asocia a varios receptores que ejercen funciones reguladoras negativas en las células del sistema inmunitario. No se conocen bien las anomalías de la transmisión de señales causadas por la mutación de la fosfatasa ni los mecanismos de la producción de autoanticuerpos en estos animales. La inactivación del gen del receptor de Fc inhibidor, FcγRIIb, también produce una enfermedad similar al lupus en ratones.

Se han creado modelos de ratones transgénicos con lupus cuyos linfocitos B expresan un anticuerpo contra el ADN propio en forma de transgén.

blación T_H1 reaccionan contra antígenos de la mielina propios (cuadro 18-3). La reacción de HSR provoca una activación de los macrófagos alrededor de los fascículos nerviosos en el encéfalo y la médula espinal, destrucción de la mielina, anomalías de la conducción nerviosa y deficiencias neurológicas. Un modelo animal de esclerosis múltiple es la **encefalomielitis autoinmunitaria experimental** (EAE), inducida por la inmunización con antígenos proteínicos de la mielina del sistema nervioso central unidos a una sustancia adyuvante. Esta inmunización desencadena una respuesta de linfocitos T autoinmunitaria contra la mielina. La EAE puede transferirse a animales sanos mediante linfocitos T_H1 $CD4^+$ específicos para el antígeno de la mielina y puede evitarse tratando a los animales inmunizados con anticuerpos específicos para el CPH de la clase II o las moléculas CD4, de lo que se deduce que los linfocitos T $CD4^+$ restringidos por el CPH de la clase II son imprescindibles para que aparezca el trastorno. La **artritis reumatoide** (cuadro 18-4) es una enfermedad sistémica que afecta a las articulaciones pequeñas y a otros muchos tejidos. En esta enfermedad se sospecha la intervención de la inflamación mediada por los linfocitos T debido a su semejanza con modelos animales en que la artritis está causada por linfocitos T específicos para el colágeno articular. En este caso, los anticuerpos también pueden contribuir a la inflamación articular. Los antagonistas de la citocina inflamatoria TNF producen un efecto beneficioso en la artritis reumatoide.

Las respuestas inmunitarias celulares a los microorganismos y otros antígenos extraños también pueden provocar lesiones hísticas en los focos de infección o exposición al antígeno. Las bacterias intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* estimulan respuestas macrofágicas y de linfocitos T intensas que causan una inflamación granulomatosa y fibrosis; la inflamación y la fibrosis pueden provocar una amplia destrucción del tejido con alteración funcional, en este caso de los pulmones. La tuberculosis es un buen ejemplo de enfermedad infecciosa en que la lesión hística se debe principalmente a la respuesta inmunitaria del huésped (véase capítulo 15). Distintas enfermedades cutáneas secundarias a la exposición tópica a antígenos químicos y ambientales, denominadas **sensibilidad por contacto**, se deben a reacciones de HSR probablemente dirigidas contra neoantígenos formados por la unión de las sustancias químicas con proteínas propias.

La **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) incluye un grupo de trastornos, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, en los que durante muchos años se ha sospechado una causa autoinmunitaria. La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria producida por linfocitos T que probablemente reaccionen con los microorganismos intestinales, así como con antígenos propios. Aproximadamente el 25% de los pacientes con esta enfermedad tiene mutaciones de NOD2, un receptor intracelular de productos bacterianos (véase capítulo 2). Todavía no se conoce el vínculo patogénico entre las mutaciones de NOD2 y la enfermedad. Estudios recientes indican que una mutación

Tabla 18-4. Ejemplos de enfermedades inmunitarias mediadas por linfocitos T

Enfermedad	Especificidad de los linfocitos T patógenos	Enfermedad humana	Modelos animales
Diabetes mellitus de tipo I (insulinodependiente)	Antígenos de las células de los islotes (insulina, ácido glutámico-descarboxilasa, otros)	Sí; no se ha establecido la especificidad de los linfocitos T	Ratón NOD, rata BB, modelos de ratón transgénico
Artritis reumatoide	Antígeno desconocido en la membrana sinovial articular	Sí; no se ha establecido la especificidad de los linfocitos T ni la función de los anticuerpos	Artritis inducida por colágeno, otros
Esclerosis múltiple, encefalomielitis autoinmunitaria experimental	Proteína básica de la mielina, proteína proteolipídica	Sí; los linfocitos T reconocen los antígenos de la mielina	EAE inducida por la inmunización con antígenos de la mielina del SNC; modelos transgénicos de RLT
Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)	Desconocida	Sí	Colitis inducida por pérdida de linfocitos T reguladores, inactivación del gen de la IL-10
Neuritis periférica	Proteína P2 de la mielina de los nervios periféricos	Síndrome de Guillain-Barre	Inducida por la inmunización con antígenos de la mielina de los nervios periféricos
Miocarditis autoinmunitaria	Proteínas miocárdicas	Sí (miocarditis posvírica); no se ha establecido la especificidad de los linfocitos T	Inducida por la inmunización con mielina o por la infección del virus de Coxsackie

Abreviaturas: NOD, diabéticos no obesos; RLT, receptor de los linfocitos T; SNC, sistema nervioso central.

Cuadro 18-2 ▪ EN PROFUNDIDAD: DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE

La diabetes mellitus insulinodependiente (DMID) (tipo I) es una enfermedad metabólica multiorgánica que se debe a la alteración de la síntesis o la función de la insulina. Se caracteriza por hiperglucemia y cetoacidosis. Las complicaciones crónicas de la DMID consisten en la aterosclerosis progresiva de las arterias, que puede causar una necrosis isquémica de las extremidades y los órganos internos, y una obstrucción microvascular con lesión de la retina, los glomérulos renales y los nervios periféricos. No se conoce la relación entre el metabolismo anómalo de la glucosa y las lesiones vasculares. La DMID afecta a un 0,2% de la población estadounidense, con una incidencia máxima de presentación a los 11 a 12 años. La deficiencia de insulina se debe a la destrucción de las células β productoras de la hormona en los islotes de Langerhans del páncreas, por lo que los pacientes necesitan un tratamiento hormonal sustitutivo continuo.

Existen varios mecanismos que pueden contribuir a la destrucción de las células β y entre ellos figuran las reacciones de HSR mediadas por linfocitos T $CD4^+$ T_H1 reactivos frente a los antígenos de los islotes, la lisis de las células de los islotes mediada por LTC, la síntesis local de citocinas (TNF e IL-1) que lesionan las células de los islotes y los autoanticuerpos frente a las células de los islotes. En los raros casos en que pudo estudiarse la lesión pancreática en las primeras etapas activas de la enfermedad, se observaron necrosis celular e infiltración linfocítica de los islotes, una lesión que se llamó insulitis. Los infiltrados están compuestos por linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. Las células de los islotes supervivientes expresan moléculas del CPH de la clase II, probablemente como consecuencia de la producción local de IFN-γ por los linfocitos T. En la sangre de estos pacientes se detectan también autoanticuerpos contra las células de los islotes y la insulina. Estos anticuerpos pueden contribuir a causar la enfermedad o ser una consecuencia de la lesión mediada por los linfocitos T y la liberación de antígenos que, en condiciones normales, permanecen secuestrados. En los niños proclives que no han desarrollado la enfermedad, la presencia de anticuerpos frente a las células de los islotes es un signo predictivo de aparición de DMID, lo que indica que los anticuerpos frente a las células de los islotes contribuyen a la lesión de estos.

En la DMID intervienen múltiples genes (véase el texto, tabla 18-5), habiéndose prestado una gran atención a la participación de los genes HLA. Entre el 90% y el 95% de los enfermos de raza blanca con DMID porta HLA-DR3, DR4 o ambos, que sólo se encuentran en el 40% de las personas sanas; además, entre el 40% y el 50% de los pacientes son heterocigotos DR3/DR4, un hecho que sólo sucede en el 5% de las personas normales. Es interesante señalar que la susceptibilidad a la DMID se asocia realmente a un alelo ligado a DQ denominado DQ3.2, que a menudo se encuentra en desequilibrio de ligamiento con DR4. La secuenciación de las moléculas DQ asociadas a la diabetes ha llevado a la hipótesis de que la aparición de la DMID está influida por la estructura de la hendidura de unión peptídica de DQ, de modo que un aminoácido particular (el 57) tiene una función significativa. A pesar del elevado riesgo relativo de DMID en los individuos con determinados alelos de la clase II, la mayoría de las personas que heredan estos alelos no presenta la enfermedad.

Los genes distintos a los del HLA también contribuyen a la enfermedad. El primero que fue identificado es el de la insulina, en el que las repeticiones en tándem en la región del promotor se asocian a susceptibilidad a la enfermedad. No se conoce el fundamento de esta asociación; se puede relacionar con el nivel de expresión de la insulina en el timo, que determina si se eliminarán o no los linfocitos T específicos de la insulina (selección negativa) durante la maduración. En el modelo del ratón NOD, parece que otro polimorfismo asociado a la enfermedad es el del gen de IL-2. Se desconocen las consecuencias funcionales de este polimorfismo. Algunos estudios indican que las infecciones víricas pueden preceder a la aparición de la DMID, quizá iniciando la lesión celular, con inducción de inflamación y expresión de coestimuladores y aparición de una respuesta autoinmunitaria. Sin embargo, los datos epidemiológicos indican que las infecciones repetidas protegen frente a la DMID y lo mismo sucede en el modelo del ratón NOD. De las razones que explicarían el aumento de la incidencia de DMID en los países desarrollados es el control de las enfermedades infecciosas.

MODELOS ANIMALES DE DMID ESPONTÁNEA. Los ratones de la cepa NOD presentan una insulitis espontánea mediada por los linfocitos T que se sigue de una diabetes franca. La enfermedad puede transferirse al ratón NOD joven mediante una inyección de linfocitos T de animales enfermos de mayor edad. La relación entre esta enfermedad y el CPH es muy similar a la relación entre HLA y DMID en el ser humano. En el ratón NOD, la enfermedad se debe a linfocitos T diabetógenos que pueden reconocer distintos antígenos de los islotes, tales como la insulina y una enzima de las células de los islotes denominada descarboxilasa del ácido glutámico. La inducción de la tolerancia de los linfocitos T a estos antígenos retrasa la aparición de la diabetes en los ratones NOD. Las alteraciones subyacentes que dan lugar a la autoinmunidad incluyen la selección negativa defectuosa de los linfocitos T autorreactivos en el timo y la reducción del número de linfocitos T reguladores en los tejidos periféricos. Otro modelo animal de la enfermedad es la rata BB, en la que la insulitis y la diabetes se asocian a linfopenia.

MODELOS DE DMID EN RATONES TRANSGÉNICOS. Se han creado varios modelos de ratones transgénicos que expresan transgenes en las células β de los islotes pancreáticos mediante la introducción de estos genes en el ratón bajo el control de los promotores de insulina. Para comprobar la hipótesis de que con ello se crea un «aloinjerto» endógeno que debe ser atacado por el sistema inmunitario, las células de los islotes deben poder expresar moléculas de la clase I y II del alo-CPH. Estos ratones no muestran insulitis, porque los linfocitos T específicos para las moléculas del alo-CPH se hacen tolerantes, en parte porque el promotor de insulina es defectuoso y los aloantígenos se expresan en el timo. La expresión del coestimulador B7-1 en las células de los islotes aumenta la tendencia a la insulitis (véase el texto). La insulitis aparece en algunos modelos cuando los islotes expresan tanto moléculas del alo-CPH como IL-2, probablemente porque la síntesis local de IL-2 anula la anergia de los linfocitos T e inicia una reacción alogénica frente a los islotes. Las células β de los islotes pueden expresar asimismo otro modelo de antígenos proteínicos y la reacción de los linfocitos T a estos antígenos se ha estudiado como un modelo de DMID.

Otro modelo transgénico distinto es el de la expresión en los linfocitos T de un RLT específico para un antígeno de las células de los islotes. Cuando el ratón envejece, desarrolla insulitis y diabetes. Los linfocitos T que expresan el RLT transgénico no se eliminan en el timo, lo que indica que los antígenos de los islotes no producen tolerancia central. Además, la insulitis aparece muchas semanas antes de que lo haga la diabetes franca, aunque se desconocen los factores responsables de esta enfermedad. Una variación de este método consiste en hacer que los islotes expresen un modelo de antígeno proteínico e introducir en estos ratones que expresan el antígeno linfocitos T procedentes de animales transgénicos para el RLT que expresan receptores específicos de ese antígeno. Estos modelos son de gran utilidad para estudiar la tolerancia de los linfocitos T y las respuestas a los antígenos hísticos.

Cuadro 18-3 ▪ EN PROFUNDIDAD: ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y ENCEFALOMIELITIS AUTOINMUNITARIA EXPERIMENTAL

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad neurológica más frecuente de los adultos jóvenes. Su estudio anatomopatológico revela una inflamación de la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) con desmielinización secundaria. La enfermedad se caracteriza por debilidad, parálisis y síntomas oculares, con exacerbaciones y remisiones; los estudios de imagen del SNC indican que la formación de nuevas lesiones es frecuente en los pacientes con enfermedad activa. Un modelo de la enfermedad es la encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE) del ratón, la rata, el cobaya y primates no humanos, probablemente el modelo experimental mejor caracterizado de enfermedad autoinmunitaria específica de un órgano y mediada únicamente por linfocitos T. Para desencadenar la aparición de EAE, los animales se inmunizan con antígenos normales de la mielina del SNC, como la proteína básica de la mielina (PBM), la proteína proteolipídica (PPL) o la glucoproteína oligodendrocítica de la mielina (GOM), con un adyuvante que contenga micobacterias destruidas por el calor, que es necesario para estimular al sistema inmunitario innato. Alrededor de 1 a 2 semanas después de la inmunización, los animales presentan una encefalomielitis caracterizada por infiltrados perivasculares formados por linfocitos y macrófagos en la sustancia blanca del SNC que se siguen de desmielinización. La gravedad de las lesiones depende de la especie animal, del antígeno y del adyuvante utilizado. Las lesiones neurológicas pueden ser leves y autolimitadas o crónicas y recidivantes.

En el ratón, la EAE está causada por linfocitos T $CD4^+$ T_H1 activados y específicos de la PBM, la PPL o la GOM, como han demostrado muchas pruebas experimentales. Los ratones inmunizados con PBM o PPL tienen linfocitos T $CD4^+$ que secretan IL-2 e IFN-γ y que proliferan *in vitro* en respuesta al antígeno. La enfermedad puede transferirse a animales sanos mediante linfocitos T $CD4^+$ de animales singénicos inmunizados con PBM o PPL o mediante líneas de linfocitos T $CD4^+$ clonados específicos para PBM o PPL. Aunque durante muchos años se ha aceptado que los linfocitos T patógenos son linfocitos T_H1, estudios recientes han indicado que los linfocitos T_H17 productores de IL-17 también contribuyen a la aparición de EAE en ratones. En el ser humano pueden aislarse linfocitos T específicos para las proteínas de la mielina en la sangre periférica tanto de personas normales como de pacientes con EM; sin embargo, como se desprende del modelo de EAE, los linfocitos T reactivos frente a la mielina procedentes de los enfermos con EM se encuentran activados, mientras que los obtenidos en personas sanas parecen inocuos.

Los linfocitos T causantes de la enfermedad expresan concentraciones elevadas del antígeno muy tardío 4 (VLA-4) de integrina β_1. Parece que la infiltración del SNC por los linfocitos T depende de la unión de VLA-4 a su ligando, VCAM-1, en el endotelio de la microvasculatura. Los estudios sobre la EAE demuestran que los anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la interacción VLA-4-VCAM impiden la aparición del proceso. De igual forma, los datos procedentes de los primeros ensayos clínicos indican que el bloqueo de VLA-4 puede tener un efecto preventivo importante contra la aparición de nuevas lesiones en pacientes con EM. Sin embargo, en algunos pacientes el bloqueo del tránsito de los linfocitos T hacia el encéfalo ha permitido que se produzcan infecciones víricas secundarias en el SNC, con consecuencias graves.

La secuencia de acontecimientos en el desarrollo de la EAE y, por analogía, en la EM parece ser el siguiente. En la circulación de los individuos normales existen linfocitos T potencialmente autorreactivos que son específicos para las proteínas de la mielina. La inmunización con antígeno de la mielina junto a un adyuvante induce la activación de esos linfocitos T contra epítopos de proteínas de la mielina propia. Los linfocitos T activados viajan al SNC con mayor facilidad que los linfocitos vírgenes. En el SNC, los linfocitos T activados encuentran a las proteínas de la mielina y liberan citocinas que atraen y activan a macrófagos y otros linfocitos T, lo que se traduce en la destrucción de la mielina. La enfermedad se generaliza por el proceso conocido como propagación del epítopo. En las semanas siguientes a la aparición de la EAE tiene lugar una pérdida de tejido con liberación de nuevos epítopos proteínicos; las células presentadoras de antígenos locales existentes en el SNC expresan concentraciones elevadas de CPH de la clase II y de moléculas coestimuladoras. Por tanto, el tejido encefálico con este nivel alto de activación inmunitaria induce la activación de los linfocitos T autorreactivos que reconocen muchas proteínas de la mielina distintas al antígeno que desencadenó la enfermedad. La importancia clínica de este fenómeno es que, cuando los pacientes acuden al médico, es poco probable que sólo exista un antígeno como desencadenante de la enfermedad.

La EAE se utiliza para estudiar la especificidad fina de los linfocitos T encefalitógenos reactivos frente a la mielina y para ayudar a definir las regiones inmunodominantes de las proteínas de la mielina que pueden ser importantes en la EM del ser humano. Los estudios de las mutaciones en distintos péptidos de la PBM y la PPL demostraron que algunos aminoácidos son esenciales para la unión a las moléculas del CPH, mientras que otros lo son para el reconocimiento por los linfocitos T. Es posible producir ligandos peptídicos alterados introduciendo unas sustituciones conservadoras en los aminoácidos de contacto del RLT de la PBM o la PPL. La administración de estos péptidos mutantes bloquea la aparición de la EAE. Parece que los ligandos peptídicos alterados provocan la anergia de los linfocitos TH1 específicos para la PBM o la PPL originales o estimulan el desarrollo de linfocitos T_H2 antiinflamatorios específicos para estos antígenos de la mielina. Recientemente se ha comprobado este sistema en pacientes con EM. Los aminoácidos de contacto del RLT identificados en un péptido inmunodominante de la PBM se modificaron para producir un LPA que se inyectó a pacientes. Con dosis altas de antígeno, un subconjunto de enfermos experimentó un brote de la enfermedad asociado a frecuencias muy elevadas de linfocitos T reactivos frente al LPA que establecieron reacciones cruzadas con un antígeno propio original. Estos desafortunados resultados proporcionaron pruebas claras de que las reactivaciones de la EM están relacionadas con respuestas de linfocitos T frente a proteínas de la mielina.

Tanto la EAE como la EM tienen un importante componente génico y sólo afectan a huéspedes con propensión génica susceptibles. La concordancia de la EM entre gemelos idénticos es del 25% al 40%, mientras que en los gemelos no idénticos oscila en torno al 1%. Tanto en el ratón como en el ser humano se ha confirmado la existencia de relaciones entre la enfermedad y determinados haplotipos del CPH.

Cuadro 18-4 ▪ EN PROFUNDIDAD: ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria que afecta a las articulaciones pequeñas de las extremidades, sobre todo de los dedos, y también a articulaciones grandes, como las del hombro, el codo, la rodilla y el tobillo. La artritis reumatoide se caracteriza por una inflamación sinovial asociada a destrucción del cartílago y del hueso articular, con un cuadro morfológico de respuesta inmunitaria local. Tanto las respuestas inmunitarias humorales como las celulares pueden contribuir al desarrollo de la sinovitis. En la sinovial inflamada se encuentran linfocitos T CD4$^+$, linfocitos B activados, células plasmáticas, macrófagos y otros tipos de células inflamatorias que, en los casos graves, se disponen en folículos linfáticos bien formados con centros germinales. En el líquido articular se identifican numerosas citocinas, tales como IL-1, IL-8, TNF e IFN-γ. Se cree que las citocinas activan las células sinoviales y que estas sintetizan enzimas proteolíticas que, como la colagenasa, contribuyen a la destrucción del cartílago, los ligamentos y los tendones. Muchas de las citocinas que se cree que intervienen en la iniciación de la destrucción articular se producen, probablemente, como consecuencia de la activación de linfocitos T y macrófagos locales. Los antagonistas del TNF producen mejorías en estos pacientes y, en la actualidad, tanto los receptores solubles de TNF como los anticuerpos anti-TNF están autorizados para el tratamiento de la enfermedad. En la artritis reumatoide, la destrucción ósea se debe al aumento de la actividad de los osteoclastos de las articulaciones, lo que quizá guarde relación con la producción de la citocina RANK (receptor activador del factor nuclear κB), de la familia del TNF, por parte de los linfocitos T activados. El ligando RANK se une a RANK, un miembro de la familia de receptores del TNF que se encuentra en los precursores de los osteoclastos, de modo que induce su diferenciación y activación. No se conocen la especificidad de los linfocitos T que pueden intervenir en la patogenia de la artritis ni la naturaleza del antígeno iniciador. En el líquido articular de algunos pacientes con artritis reumatoide se han detectado cantidades significativas de linfocitos T que expresan el receptor del antígeno γδ, pero la importancia patogénica de esta subpoblación de linfocitos T y su función fisiológica son desconocidas.

Las complicaciones sistémicas de la artritis reumatoide consisten en vasculitis, probablemente debida a inmunocomplejos, y lesión pulmonar. No se conoce la naturaleza del antígeno ni de los anticuerpos presentes en estos complejos. Los pacientes con la forma del adulto tienen a menudo anticuerpos circulantes que pueden ser IgM o IgG y que reaccionan con las porciones Fc (y raramente Fab) de sus propias moléculas de IgG. Estos autoanticuerpos se denominan factor reumatoide y su presencia se utiliza como una prueba diagnóstica para la artritis reumatoide. Los factores reumatoides pueden participar en la formación de inmunocomplejos nocivos, pero su función patogénica no se ha comprobado. Aunque en la sinovial de las articulaciones afectadas suelen existir linfocitos B activados y células plasmáticas, se ignoran tanto la especificidad de los anticuerpos sintetizados por estas células como su contribución a las lesiones articulares. La susceptibilidad a la artritis reumatoide está ligada al haplotipo HLA-DR4 y, en menor medida, a DR1 y DRW10. En todos estos alelos, las secuencias de aminoácidos son casi idénticas a partir de la posición 65 a 75 de la cadena β. Estos aminoácidos se localizan dentro o cerca de las hendiduras de unión a los péptidos de las moléculas del HLA, lo que indica que intervienen en la presentación de antígenos o en el reconocimiento de los linfocitos T.

Existen varios modelos experimentales de artritis. Los ratones MRL/lpr presentan una artritis espontánea con concentraciones séricas elevadas de factores reumatoides. No se conocen los mecanismos inmunitarios de la enfermedad articular de estos animales. Es posible inducir una artritis mediada por linfocitos T en cepas de ratones y ratas susceptibles mediante la inmunización con colágeno de tipo II (el tipo presente en el cartílago) y es posible transferir la enfermedad de forma adoptiva a animales no inmunizados mediante la inyección de linfocitos T específicos para el colágeno. Sin embargo, en el caso de la enfermedad humana no existen pruebas concluyentes de una autoinmunidad específica frente al colágeno. Una cepa transgénica RLT de ratones denominada K/B × N sufre una artritis mediada por anticuerpos similar a la artritis reumatoide. En este modelo, los anticuerpos que reconocen a una enzima citoplásmica ubicua, la glucosa-6-fosfato-isomerasa, intervienen en la producción de la inflamación específica de las superficies articulares. También puede provocarse una artritis experimental mediante la inmunización con distintos antígenos bacterianos, tales como proteínas de la pared celular de estreptococos y micobacterias. Sin embargo, estas enfermedades tienen pocas semejanzas con la artritis reumatoide humana.

del gen que codifica el receptor de la IL-23 se asocia estrechamente a la EII. La IL-23 es la citocina que potencia las respuestas de los linfocitos T$_H$17, y los linfocitos T$_H$17 pueden participar en las lesiones inflamatorias de la EII. Se desconoce si la mutación del IL-23R influye en esta reacción. Varios modelos murinos de EII indican que la deficiencia de linfocitos T reguladores puede estar implicada en las reacciones excesivas a las bacterias entéricas.

Aunque se piensa que la inflamación crónica inducida por los linfocitos T es la base patogénica común de todas estas enfermedades, estudios terapéuticos recientes indican que puede haber diferencias sutiles en la patogenia de estas enfermedades. Por ejemplo, los antagonistas del TNF son beneficiosos en los pacientes que tienen artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, pero no en la esclerosis múltiple. También, como ya se ha mencionado en este capítulo, los linfocitos T pueden tener una función indirecta en las enfermedades producidas por anticuerpos al activar a los linfocitos B autorreactivos.

Enfermedades producidas por linfocitos T citotóxicos

Las respuestas de LTC a las infecciones víricas pueden causar lesiones hísticas debido a la muerte de las células infectadas, incluso aunque el virus no produzca, por sí mismo, efectos citopáticos. La función fisiológica más importante de los LTC consiste en eliminar los microorganismos intracelulares, en especial los virus, mediante la destrucción de las células infectadas. Algunos virus lesionan directamente las células infectadas y se dice que son citopáticos; otros no tienen esta capacidad. Como los LTC no pueden distinguir *a priori* los virus citopáticos de los que no lo son, destruyen todas las células infectadas por virus, con independencia de que la infección sea peligrosa para el huésped. Algunos ejemplos de infecciones víricas en que las lesiones se deben a los LTC del huésped y no al virus propiamente dicho son la coriomeningitis linfocítica del ratón y algunas formas de hepatitis vírica humana (véase capítulo 15).

Se han demostrado escasos ejemplos de enfermedades autoinmunitarias causadas por LTC. El ratón, y a veces también el ser humano, infectado por el virus de Coxsackie B puede presentar una miocarditis con infiltración del corazón por linfocitos T $CD8^+$. Los animales infectados tienen LTC restringidos por el CPH de la clase I específicos para el virus y LTC que destruyen las células del miocardio no infectadas. Se ha propuesto que la infección vírica y los LTC específicos para el virus inician las lesiones cardíacas, así como que la lesión del miocardio provoca la exposición o la alteración de antígenos propios que conducen al desarrollo de LTC autorreactivos. Los LTC también pueden contribuir a las lesiones hísticas de los trastornos causados fundamentalmente por los linfocitos T $CD4^+$, como la DMID.

PATOGENIA DE LA AUTOINMUNIDAD

Los inmunólogos reconocieron la posibilidad de que el sistema inmunitario de un individuo pueda reaccionar contra aloantígenos y producir lesiones hísticas desde el momento en que se descubrió la especificidad del sistema para los antígenos extraños. A principios del siglo XX, Paul Ehrlich acuñó la melodramática frase de «horror autotóxico» para las reacciones inmunitarias peligrosas («tóxicas») dirigidas contra el propio individuo. Cuando Macfarlane Burnet propuso la hipótesis de la selección clonal unos 50 años más tarde, añadió el corolario de que, para evitar las reacciones autoinmunitarias, los clones autorreactivos debían perderse durante el desarrollo. Hoy se sabe que los elementos clave para el desarrollo de la autoinmunidad son el reconocimiento de los antígenos propios por linfocitos autorreactivos, la activación de estos y la lesión de los tejidos causada por las células efectoras y sus productos. El aspecto fundamental de la autoinmunidad, y que es probable que constituya la base para poder conocer la patogenia de estas enfermedades, es el mecanismo por el que fracasa la autotolerancia y se activan los linfocitos autorreactivos.

La autoinmunidad es una causa importante de enfermedad en el ser humano y se calcula que afecta al menos del 2% al 5% de la población estadounidense. A menudo, el término *autoinmunidad* se utiliza de manera errónea para aludir a cualquier enfermedad en que una reacción inmunitaria se acompaña de lesión hística, incluso aunque sea difícil o imposible establecer que las respuestas inmunitarias frente a antígenos propios intervengan en su patogenia. Los conocimientos sobre la autoinmunidad han aumentado mucho en los dos últimos decenios, sobre todo gracias al desarrollo de varios modelos de estas enfermedades en animales y a la identificación de genes que pueden predisponer a su aparición. Sin embargo, la causa de la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias humanas sigue siendo oscura y el conocimiento de estos trastornos sigue constituyendo un desafío para la inmunología.

El estudio de la autoinmunidad ha permitido extraer varios conceptos generales importantes.

- ***La autoinmunidad se debe a la insuficiencia o pérdida de los mecanismos que en condiciones normales son responsables del mantenimiento de la autotolerancia en los linfocitos B, T o ambos.*** Todos los individuos pueden presentar autoinmunidad, porque durante su desarrollo los linfocitos pueden expresar receptores específicos para autoantígenos y muchos de estos autoantígenos son accesibles al sistema inmunitario. Como se expuso en capítulo 11, en condiciones normales, la tolerancia a los autoantígenos se mantiene mediante procesos de selección que evitan la maduración de algunos linfocitos específicos para autoantígenos y por mecanismos que inactivan o eliminan los linfocitos autorreactivos que llegan a madurar. La pérdida de la autotolerancia puede ser consecuencia de una selección o regulación anómalas de los linfocitos autorreactivos o de alteraciones de la presentación de los autoantígenos al sistema inmunitario.

  En fechas recientes, se ha prestado gran atención a la intervención de los linfocitos T en la autoinmunidad por dos razones principales. La primera es que los linfocitos T cooperadores son los reguladores clave de todas las respuestas inmunitarias a las proteínas. La segunda es que varias enfermedades autoinmunitarias están relacionadas con el CPH (el complejo HLA humano) y que la función de las moléculas del CPH consiste en presentar los antígenos peptídicos a los linfocitos T. Por tanto, parece que la pérdida de la tolerancia de los linfocitos T es un mecanismo importante en las enfermedades autoinmunitarias. La pérdida de la autotolerancia de estos linfocitos puede causar enfermedades autoinmunitarias en que las lesiones se deben a reacciones inmunitarias de tipo celular. Las anomalías de los linfocitos T cooperadores también pueden dar lugar a la síntesis de autoanticuerpos, ya que estas células son necesarias para la producción de anticuerpos de afinidad elevada contra los antígenos proteínicos.
- ***Los factores principales que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad son la predisposición génica y los desencadenantes ambientales, como las infecciones.*** Tanto los genes de predisposición como las infecciones contribuyen a la pérdida de la autotolerancia, y las segundas favorecen la migración a los tejidos y la activación de los linfocitos T autorreactivos, con la consiguiente lesión hística (figura 18-6). Las infecciones y las lesiones de los tejidos pueden alterar también la presentación de los autoantígenos al sistema inmunitario, lo que origina una pérdida de la autotolerancia. Más adelante se expondrá la importancia de estos factores en el desarrollo de la autoinmunidad.
- ***Las enfermedades autoinmunitarias pueden ser sistémicas o específicas de órganos.*** Por ejemplo, la formación de inmunocomplejos circulantes compuestos por autoantígenos y anticuerpos específicos produce enfermedades sistémicas como el LES. Por otro lado, los autoanticuerpos o las respuestas de linfocitos T contra autoantígenos de distribución restringida en los tejidos producen enfermedades específicas de órganos, como la miastenia grave, la diabetes mellitus de tipo I y la esclerosis múltiple.
- ***Varios mecanismos efectores son responsables de la lesión de los tejidos en las distintas enfermedades autoinmunitarias.*** Estos mecanismos incluyen inmunocomplejos, autoanticuerpos circulantes y linfocitos T autorreactivos, que ya se han comentado en este capítulo.
- Las reacciones autoinmunitarias iniciadas contra un antígeno propio pueden provocar lesiones hísticas, con formación y liberación de otros antígenos, activación de linfocitos específicos para estos antígenos y exacerbación de la enfermedad. Este fenómeno recibe el nombre de **propagación del epítopo** y puede explicar por qué, cuando aparece una enfermedad autoinmunitaria, tiende a ser crónica y a menudo progresiva.

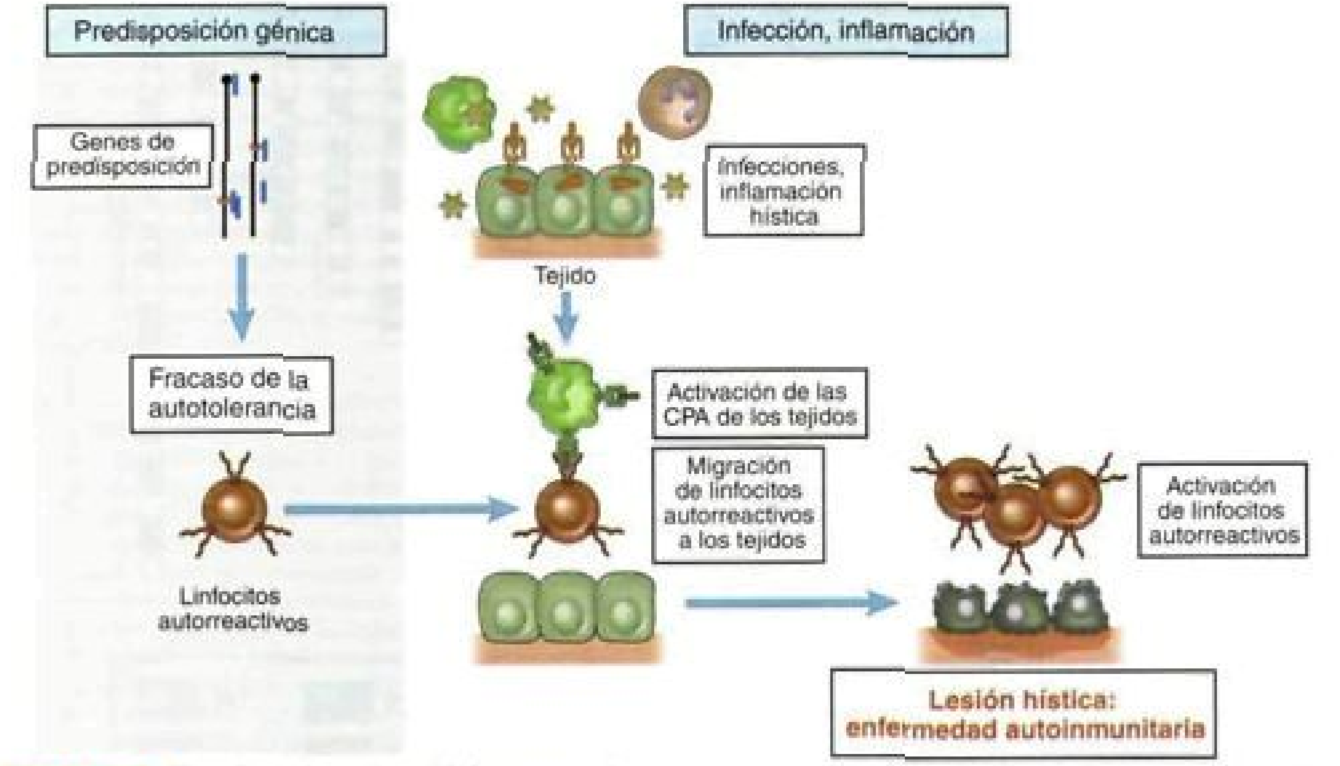

Predisposición génica
Infección, inflamación
Genes de predisposición
Infecciones, inflamación hística
Tejido
Fracaso de la autotolerancia
Activación de las CPA de los tejidos
Migración de linfocitos autorreactivos a los tejidos
Activación de linfocitos autorreactivos
Linfocitos autorreactivos
Lesión hística: enfermedad autoinmunitaria

FIGURA 18-6 **Mecanismos de autoinmunidad propuestos.** *En este modelo propuesto de enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T específicos de órganos, varios locus génicos pueden conferir propensión a la autoinmunidad, en parte al influir en el mantenimiento de la autotolerancia. Los desencadenantes ambientales, tales como las infecciones y otros estímulos inflamatorios, estimulan la migración de los linfocitos a los tejidos y la activación de los linfocitos T autorreactivos, con la consiguiente lesión hística.*

En la sección siguiente se describirán los principios generales de la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias, insistiendo en los genes de predisposición, las infecciones y otros factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad.

Predisposición génica a la autoinmunidad

Desde los primeros estudios en pacientes y animales de experimentación sobre las enfermedades autoinmunitarias, se apreció con claridad que dichas alteraciones tenían un importante componente génico. Por ejemplo, en la DMID (véase cuadro 18-2) hay una concordancia del 35% al 50% en gemelos monocigóticos y del 5% al 6% en dicigóticos. Los análisis de ligamiento en familias, los estudios de endogamia en modelos animales y los métodos de exploración del genoma que aprovechan la gran cantidad de información obtenida sobre las secuencias de los genomas humano y murino han enseñado mucho sobre los genes que intervienen en las enfermedades autoinmunitarias.

La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son poligénicas y los pacientes afectados heredan múltiples polimorfismos génicos que contribuyen a la predisposición a padecer estas enfermedades. Algunos de estos polimorfismos se asocian a varias enfermedades autoinmunitarias, lo que indica que los genes causales influyen en los mecanismos generales de la regulación inmunitaria y de la autotolerancia. Otros *locus* están asociados a enfermedades particulares, lo que indica que afectan a la lesión de órganos específicos (figura 18-7). Se cree que los productos de muchos de estos genes polimorfos influyen en el desarrollo de la autotolerancia, de modo que los pacientes afectados expresan productos génicos defectuosos para el mantenimiento de la tolerancia. Sin embargo, la mayoría de los *locus* de prediposición identificados hasta la fecha abarcan grandes segmentos cromosómicos y se ha comprobado su asociación a enfermedades mediante estudios familiares y de ligamiento. Estos *locus* contienen decenas a cientos de genes y, por el momento, se desconocen a menudo los genes que realmente se asocian a la enfermedad o sus asociaciones causales con ella. Además, no se han definido los vínculos patogénicos entre los genes sospechosos y la desaparición de la autotolerancia. Un ejemplo ilustrativo es la DMID (véase cuadro 18-2). Tanto en la enfermedad humana como en el modelo murino, las cepas de ratones diabéticos no obesos (NOD), se han identificado más de 20 *locus* de prediposición, varios de los cuales también lo son para otras enfermedades autoinmunitarias. El primer gen asociado a una enfermedad que se ha identificado, y el único que es común al ser humano y al ratón, es un gen del CPH de la clase II, lo que concuerda con el hecho de que los responsables de la enfermedad sean los linfocitos T $CD4^+$ restringidos a la clase II.

Entre los genes relacionados con la autoinmunidad, las asociaciones más intensas son a genes del CPH, en especial de la clase II. La tipificación del HLA en grandes grupos de pacientes con distintas enfermedades autoinmunitarias demostró que algunos alelos HLA son más frecuentes en estos sujetos que en la población general. Los resultados de dichos estudios permitieron calcular el riesgo relativo de padecer la enfermedad en las personas que heredan distintos alelos HLA (tabla 18-5). La asociación más intensa se observa entre la espondilitis anquilosante, una inflamación proba-

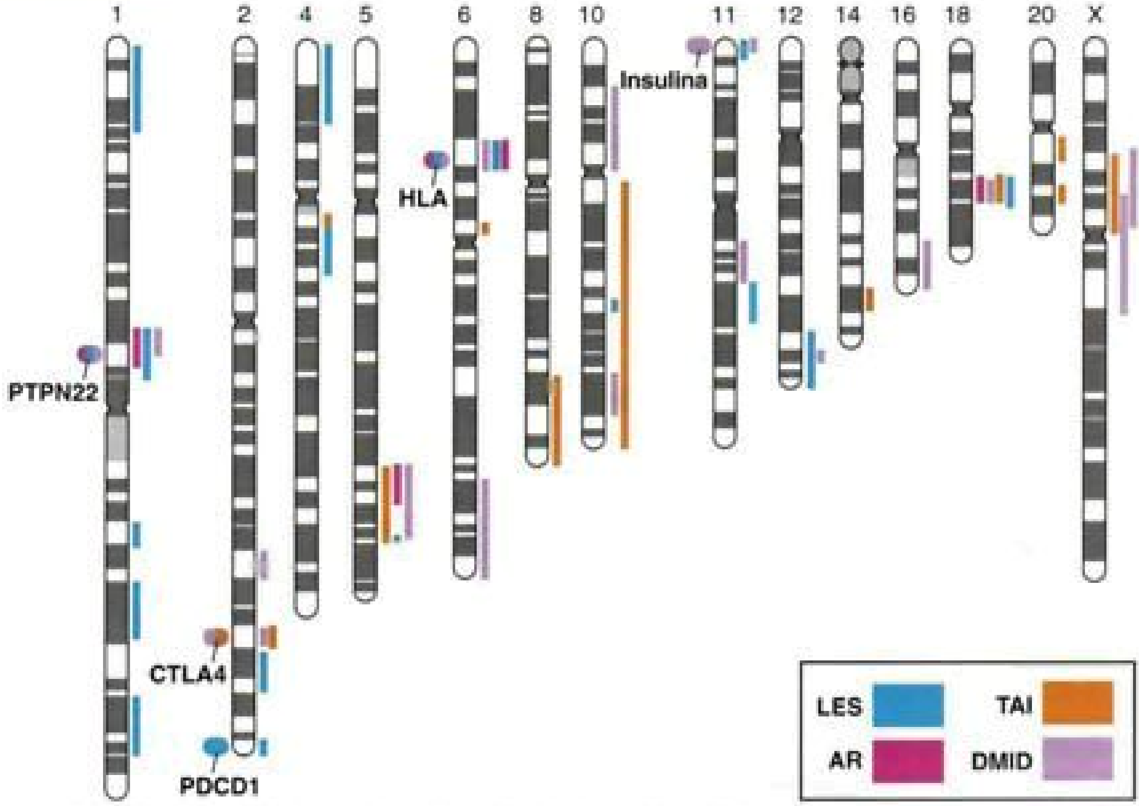


FIGURA 18-7 ***Locus* de predisposición para padecer las enfermedades autoinmunitarias.** Se muestran los *locus* cromosómicos asociados a algunas enfermedades autoinmunitarias. La localización de los genes candidatos de interés en inmunología se indican como óvalos a la izquierda de los cromosomas. Estos óvalos están codificados por colores para indicar las enfermedades a las que están asociados los genes. AR, artritis reumatoide; DMID, diabetes de tipo 1; LES, lupus eritematoso sistémico; TAI, tiroidopatía autoinmunitaria. (Modificado de Yamada R y K Ymamoto: Recent findings on genes associated with inflammatory diseases. Mutation Research 573:136-151. Copyright 2005, con autorización de Elsevier).

blemente autoinmunitaria de las articulaciones vertebrales, y el alelo HLA de la clase I B27. La probabilidad de que las personas positivas para el HLA-B27 contraigan la enfermedad es de 90 a 100 veces mayor que en quienes no posean B27. No se conocen los mecanismos de esta enfermedad ni la base de esta asociación al HLA-B27. Recientemente, se han realizado muchos más trabajos sobre la asociación entre los alelos HLA de la clase II DR y DQ y las enfermedades autoinmunitarias, sobre todo porque las moléculas del CPH de la clase II intervienen en la selección y activación de los linfocitos T CD4⁺, que, a su vez, regulan las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares frente a los antígenos proteínicos.

Merece la pena señalar varias características de la asociación entre los alelos HLA y las enfermedades autoinmunitarias. En primer lugar, la asociación HLA-enfermedad puede identificarse mediante la tipificación serológica de un *locus* HLA, pero la asociación real puede ser con otros alelos ligados al tipificado y que se heredan juntos. Por ejemplo, las probabilidades de las personas con un alelo HLA-DR concreto (hipotéticamente, DR1) de heredar un alelo HLA-DQ determinado, hipotéticamente DQ2, son mayores que las existentes en la población general de heredar ambos alelos por separado y de manera aleatoria (es decir, en equilibrio). Esta herencia es un ejemplo de desequilibrio de ligamiento. Es posible que la tipificación del HLA permita establecer que una enfermedad se asocia a DR1, pero la asociación etiológica real puede ser con el DQ2 coheredado. Esta observación hace hincapié en el concepto de «haplotipos HLA expandidos», que se refiere a un grupo de genes ligados, tanto genes HLA clásicos como genes adyacentes que no son HLA, que tienden a heredarse juntos formando una sola unidad. En segundo lugar, en muchas enfermedades autoinmunitarias, las moléculas HLA asociadas a la enfermedad difieren de las que no se asocian a enfermedades en sus hendiduras de unión a los péptidos. Este hallazgo no resulta sorprendente, ya que los aminoácidos polimorfos de las moléculas del CPH se encuentran dentro o junto a las hendiduras y la estructura de estas es el determinante esencial de las dos funciones de las moléculas del CPH, es decir, la presentación de antígenos y el reconocimiento por parte de los linfocitos T (véanse los capítulos 5 y 6). Estos resultados respaldan el concepto general de que las moléculas del CPH influyen en el desarrollo de la autoinmunidad mediante el control de la selección y activación de los linfocitos T. En tercer lugar, las secuencias de HLA asociadas a enfermedad se encuentran también en personas sanas. De hecho, si se efectúa un control prospectivo de todas las personas que poseen un determinado alelo HLA asociado a una enfermedad, se observará que la mayoría nunca llega a padecer el trastorno. Por tanto, la expresión de un gen HLA determinado no es, por sí misma, la causa de ninguna enfermedad autoinmunitaria, sino sólo uno de los varios factores que contribuyen a su aparición.

Por el momento, no se conoce por qué determinadas enfermedades autoinmunitarias se relacionan con la herencia de alelos HLA específicos. Puede que la molécula del CPH asociada a la enfermedad presente un péptido propio particular y active a los linfocitos T patógenos, o puede que influya en la selección negativa de los linfocitos T en desarrollo.

Los estudios realizados en ratones con modificaciones génicas y en pacientes han permitido identificar varios genes que influyen en el mantenimiento de la tolerancia a los autoantígenos. Muchos de estos genes se mencionaron en capítulo 11, cuando se expusieron las vías moleculares de los distintos mecanismos de tolerancia periférica de los linfocitos T. Varias mutaciones conocidas que predisponen a la autoinmunidad proporcionan una valiosa información sobre la importancia de los distintos mecanismos de autotolerancia (tabla 18-6).

- El bloqueo del gen que codifica CTLA-4, el receptor inhibidor de los linfocitos T para las moléculas B7, provoca una autoinmunidad mortal, con infiltrados de linfocitos T y destrucción de los tejidos cardíaco, pancreático y de otros órganos. El bloqueo de CTLA-4 con anticuerpos específicos también exacerba en gran medida la gravedad de la lesión hística autoinmunitaria en modelos murinos de encefalomielitis y diabetes. Dado que la función normal de CTLA-4 puede consistir en inducir y mantener la anergia de los linfocitos T frente a los autoantígenos, la pérdida de su función origina autoinmunidad. Se ha mostrado que un polimorfismo de CTLA-4 se asocia a las tiroidopatías autoinmunitarias y a la DMID. Este polimorfismo afecta a la producción de una variante de ayuste de la proteína que probablemente inhiba la activación de los linfocitos T.
- Las mutaciones del gen del regulador autoinmuniario (*AIRE*) en seres humanos y ratones dan lugar al síndrome poliendocrino autoinmunitario (SPA), que se caracteriza por la destrucción de varios órganos endocrinos. *AIRE* es necesario para la expresión o la presentación de proteínas específicas de tejido en las células epiteliales tímicas y, por tanto, para la eliminación (selección negativa) de los linfocitos T que reconocen estas proteínas propias (véase capítulo 11).
- Las mutaciones del gen que codifica el factor de transcripción FoxP3 producen deficiencias de los linfocitos T reguladores y autoinmunidad sistémica. La enfermedad humana asociada a estas mutaciones se denomina IPEX (alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X), y la cepa murina que presenta autoinmunidad sistémica debida a mutaciones de *FoxP3* se denomina ratón «descamado». FoxP3 es necesario para el desarrollo de los linfocitos T reguladores.
- Los ratones que carecen de interleucina-2 (IL-2) o de la cadena α o β del receptor de la IL-2 presentan esplenomegalia, linfadenopatía, anemia hemolítica autoinmunitaria, anticuerpos anti-ADN y EII. Estos ratones son deficientes en linfocitos T reguladores CD24$^+$CD25$^+$, que precisan IL-2 para su supervivencia y función.
- Las deficiencias génicas de varias proteínas del complemento, entre ellas C1q, C2 y C4 (véase capítulo 14, cuadro 14-2), se asocian a enfermedades autoinmunitarias similares al lupus. El mecanismo propuesto para esta asociación es que la activación del complemento estimula la eliminación de los inmunocomplejos circulantes y, en ausencia de proteínas del complemento, estos complejos se acumulan en la sangre y se depositan en los tejidos, y persisten los antígenos de las células muertas.
- Como ya se ha mencionado, las mutaciones del detector microbiano intracelular NOD2 se asocian a la enfermedad de Crohn, y los ratones en los que el gen *NOD2* está inactivado presentan EII. No está claro si estas mutaciones reducen las defensas del huésped frente a los microorganismos y permiten que las enfermedades se hagan crónicas y provoquen reacciones inflamatorias, o si las mutaciones producen unas respuestas excesivas del huésped frente a los microorganismos intestinales.
- Varias enfermedades autoinmunitarias (AR, DMID, tiroidopatía autoinmunitaria) se asocian a variantes particulares de la tirosina fosfatasa PTPN22, especialmente en poblaciones blancas. Como la AR es la enfermedad autoinmunitaria más prevalente, *PTPN22* es el gen asociado a la autoinmunidad más frecuente. Una explicación de esta asociación es que las variantes asociadas a enfermedad tienen una reducción de su función, y la disminución de la actividad fosfatásica permite la estimulación incontrolada de los linfocitos por antígenos propios. Sin embargo, se piensa que algunas de las variantes suponen un aumento de función, y podrían favorecer la autoinmunidad alterando la selección de los linfocitos autorreactivos durante la maduración.
- Los ratones portadores de mutaciones homocigotas del gen *fas* o del gen *ligando de fas* mostraron el primer dato evidente de que la ausencia de muerte celular apoptósica produce autoinmunidad (véase cuadro 18-1). Estos ratones mueren a los 6 meses de edad a causa de una enfermedad autoinmunitaria sistémica con múltiples autoanticuerpos y nefritis. La cepa murina lpr/lpr (de «linfoproliferación») produce concentraciones bajas de la proteína Fas, y la cepa gld/gld (de «enfermedad linfoproliferativa generalizada») sintetiza el ligando de Fas con una mutación puntual que interfiere con su función de transducción de señales. Se piensa que una causa importante de la autoinmunidad es la acumulación de linfocitos B autorreactivos, porque estos linfocitos B son normalmente eliminados por la muerte celular dependiente de Fas debida a las interacciones con los linfocitos T, y esta vía de eliminación de los linfocitos B es defectuosa en los ratones lpr y gld. Ade-

Tabla 18-5. Ejemplos de enfermedades inmunitarias ligadas al HLA

Enfermedad	Alelo HLA	Riesgo relativo*
Artritis reumatoide	DR4	4
Diabetes mellitus insulinodependiente	DR3	5
	DR4	5-6
	Heterocigoto DR3/DR4	25
Esclerosis múltiple	DR2	4
Lupus eritematoso sistémico	DR2/DR3	5
Pénfigo vulgar	DR4	14
Espondilitis anquilosante	*B27*	*90-100*

*El riesgo relativo se define como la probabilidad de aparición de la enfermedad en individuos con un alelo HLA particular frente a los individuos que carecen de dicho alelo HLA. Los números que se muestran son aproximaciones.

Tabla 18-6. Ejemplos de mutaciones génicas que producen autoinmunidad

Gen	Fenotipo de los ratones mutantes o de los ratones con inactivación génica	Mecanismos del fracaso de la tolerancia	¿Enfermedad humana?
AIRE	Destrucción de los órganos endocrinos por anticuerpos, linfocitos	Fracaso de la tolerancia central	Síndrome poliendocrino autoinmunitario (SPA)
C4	LES	Eliminación defectuosa de los inmunocomplejos; ¿fracaso de la tolerancia de los linfocitos B?	LES
CTLA-4	Linfoproliferación; infiltrados de linfocitos T en muchos órganos, especialmente el corazón; mortal en 3-4 semanas	Falta de la anergia de los linfocitos CD4⁺	Polimorfismos de CTLA-4 asociados a varias enfermedades autoinmunitarias
Fas/FasL	Autoanticuerpos anti-ADN y de otro tipo; nefritis por inmunocomplejos; artritis; linfoproliferación	Eliminación defectuosa de los linfocitos B autorreactivos anérgicos; reducción de la eliminación de los linfocitos T CD4⁺ maduros	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA)
FoxP3	Infiltrados linfocíticos en múltiples órganos, emaciación	Deficiencia de los linfocitos T reguladores	IPEX
IL-2; IL-2Rα/β	Enfermedad inflamatoria intestinal; autoanticuerpos antieritrocíticos y anti-ADN	Defectos del desarrollo, la supervivencia o la función de los linfocitos T reguladores	Ninguna conocida
SHP-1	Múltiples autoanticuerpos	Falta de inhibición de los linfocitos B	Ninguna conocida
PTPN22	Aumento de la proliferación de los linfocitos, síntesis de anticuerpos	¿Reducción de la inhibición por la tirosina-fosfatasa?	Los polimorfismos de PTPN22 se asocian a varias enfermedades autoinmunitarias

Abreviaturas: AIRE, gen del regulador autoinmunitario; IL-2, interleucina-2; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía, síndrome ligado al cromosoma X; SHP-1, fosfatasa que contiene SH2-1.

más, los defectos de Fas o del ligando de Fas pueden dar lugar a la imposibilidad de eliminar los linfocitos T CD4⁺ maduros mediante muerte celular inducida por la activación. Se han descrito niños con enfermedades de fenotipo similar y se ha demostrado que tienen mutaciones en el gen que codifica Fas o los genes que intervienen en la vía de la muerte celular mediada por Fas, unas mutaciones que se traducen en la falta de muerte celular inducida por activación. Estas enfermedades son las únicas conocidas en que las anomalías génicas del par receptor-ligando inductor de la apoptosis producen enfermedades autoinmunitarias de fenotipo complejo.

Participación de las infecciones en la autoinmunidad

Las infecciones víricas y bacterianas pueden contribuir al desarrollo y la exacerbación de la autoinmunidad. En los pacientes, el comienzo de las enfermedades autoinmunitarias suele asociarse o seguir a infecciones y, en varios modelos animales, la lesión hística autoinmunitaria es menor sin infección. (Una notable excepción no explicada es la del ratón NOD, en el que las infecciones tienden a producir mejorías de la insulitis y la diabetes). En la mayoría de los casos, los microorganismos no se encuentran en las lesiones y ni siquiera se detectan en el paciente cuando aparece la enfermedad autoinmunitaria. Por tanto, las lesiones de la autoinmunidad no se deben al microorganismo infeccioso propiamente dicho, sino que son el resultado de respuestas inmunitarias del huésped que pueden haber sido desencadenadas o alteradas en su regulación por el microorganismo.

Las infecciones pueden facilitar la aparición de la autoinmunidad a través de dos mecanismos principales (figura 18-8).

- Las infecciones de determinados tejidos pueden desencadenar respuestas inmunitarias innatas locales que atraen a leucocitos hacia el foco infeccioso e inducir la expresión de coestimuladores en las CPA del tejido. Estas CPA expresan coestimuladores y secretan citocinas activadoras de los linfocitos T, lo que da lugar a la desaparición de la tolerancia de los linfocitos T. En ese caso, la infección provoca una activación de los linfocitos T que no es específica del microorganismo: este tipo de res-

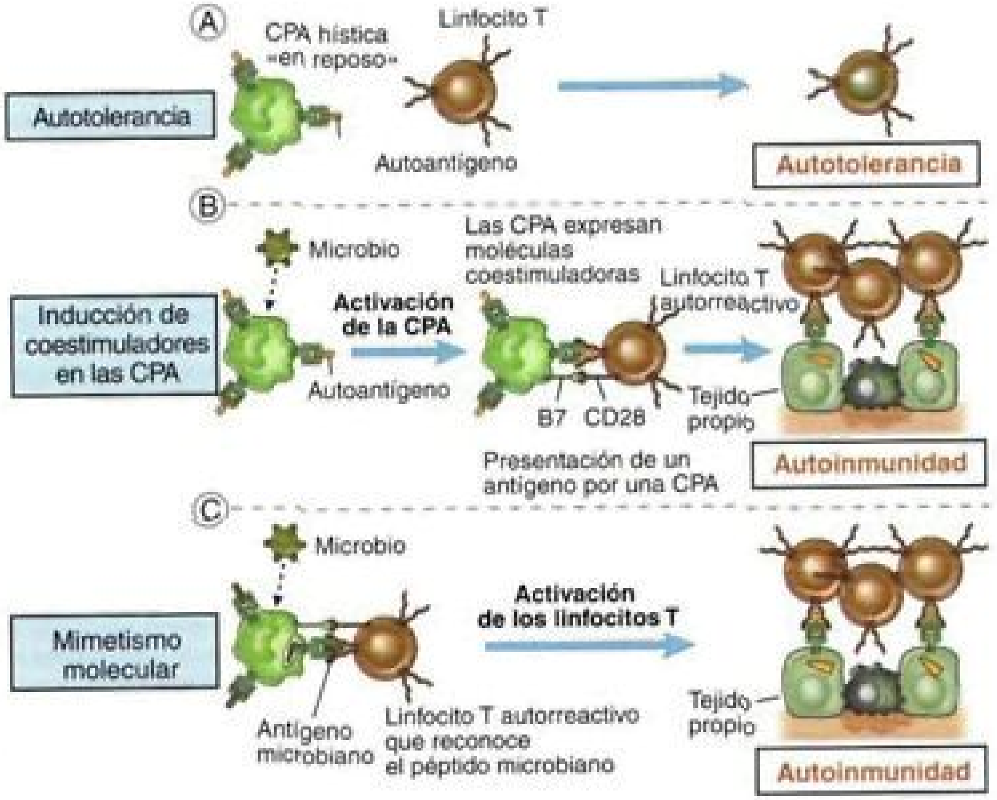

A
Autotolerancia
CPA hística «en reposo»
Linfocito T
Autoantígeno
Autotolerancia
B
Inducción de coestimuladores en las CPA
Microbio
Autoantígeno
Activación de la CPA
Las CPA expresan moléculas coestimuladoras
Linfocito T autorreactivo
B7
CD28
Tejido propio
Presentación de un antígeno por una CPA
Autoinmunidad
C
Mimetismo molecular
Microbio
Antígeno microbiano
Linfocito T autorreactivo que reconoce el péptido microbiano
Activación de los linfocitos T
Tejido propio
Autoinmunidad

FIGURA 18-8 Participación de las infecciones en el desarrollo de la autoinmunidad. A. En condiciones normales, el encuentro de un linfocito T autorreactivo maduro con un autoantígeno presentado por una célula presentadora de antígenos (CPA) del tejido en reposo y con deficiencia de coestimulador da lugar a la aparición de tolerancia periférica por anergia. (No se muestran otros mecanismos posibles de autotolerancia.) **B.** Los microorganismos pueden activar a las CPA para que expresen coestimuladores y, si estas CPA presentan autoantígenos, los linfocitos T autorreactivos se activarán, en lugar de hacerse tolerantes. **C.** Algunos antígenos microbianos pueden presentar reacciones cruzadas con autoantígenos (mimetismo molecular). Por tanto, las respuestas inmunitarias iniciadas por los microorganismos pueden activar a linfocitos T específicos de los autoantígenos.

puesta se denomina activación «por espectador». Diversos experimentos confirman la importancia de la expresión aberrante de las sustancias coestimuladoras.

  - Las enfermedades autoinmunitarias mediadas por *linfocitos* T experimentales, como la encefalomielitis (véase cuadro 18-3) y la tiroiditis, sólo aparecen cuando los autoantígenos (proteínas de la mielina o tiroglobulina, respectivamente) se administran junto con un adyuvante potente. Estos adyuvantes pueden actuar como los microorganismos infecciosos, activando las células dendríticas y los macrófagos hísticos, lo que da lugar a la expresión de los coestimuladores B7-1 y B7-2, la pérdida de la anergia de los linfocitos T y el desarrollo de linfocitos T efectores reactivos frente a los antígenos propios.
  - Una demostración más formal de que la lesión hística autoinmunitaria se debe a la expresión anómala de coestimuladores y a la pérdida de la anergia de los linfocitos T procede de los modelos de DMID en ratones transgénicos (véase el cuadro 18-2). Las células β de los islotes del páncreas pueden expresar de forma selectiva varios genes en forma de transgenes, bajo el control de los promotores de la insulina. Si un antígeno extraño como una proteína vírica se expresa como un transgén en las células beta de los islotes, este antígeno se convertirá efectivamente en «propio» y no provocará reacción autoinmunitaria alguna (véase capítulo 11, figura 11-5). Sin embargo, la coexpresión del antígeno vírico y B7-1 destruirá la tolerancia periférica de los linfocitos T específicos para tal antígeno, desencadenando una respuesta frente al antígeno en los islotes y causando una insulitis, con la consiguiente diabetes. En este modelo, la expresión codificada por el transgén del coestimulador equivale a la conversión de las CPA hísticas en reposo en CPA activadas, de una forma muy similar a lo que sucede en las infecciones.

- Los microorganismos pueden contener antígenos que provocan reacciones cruzadas con autoantígenos, de modo que las respuestas inmunitarias desencadenadas por ellos originan al mismo tiempo reacciones contra antígenos propios. *Este fenómeno se denomina* **mimetismo molecular,** debido a que los antígenos del microorganismo producen reacciones cruzadas con antígenos propios o simulan ser estos.

  - Un ejemplo de reacción cruzada entre antígenos microbianos y propios es la fiebre reumática, que aparece tras una infección estreptocócica y que se debe a los anticuerpos antiestreptocócicos, que originan reacciones cruzadas con proteínas del miocardio. Estos anticuerpos se depositan en el corazón y provocan miocarditis. La secuenciación molecular ha revelado numerosas extensiones cortas de homologías entre las proteínas del miocardio y la proteína estreptocócica.

- Los microorganismos pueden ocupar receptores de tipo *toll* (RTT) de las células dendríticas (lo que da lugar a la síntesis de citocinas activadoras de linfocitos) o de los linfocitos B autorreactivos, lo que da lugar a la síntesis de autoanticuerpos. Se ha demostrado la participación de la transducción de señales de los RTT en la autoinmunidad en modelos murinos de LES, aunque aún no está claro su significado en las enfermedades autoinmunitarias humanas.

El significado de estas homologías limitadas entre antígenos microbianos y celulares no se conoce, y resulta difícil demostrar que las proteínas microbianas puedan causar realmente una enfermedad similar a un cuadro autoinmunitario espontáneo. Basándose en los modelos de ratones transgénicos, se ha propuesto que el mimetismo molecular puede intervenir en el desencadenamiento de autoinmunidad cuando la frecuencia de linfocitos autorreactivos es baja; en estos casos, el simulador microbiano del antígeno propio actúa aumentando el número de linfocitos autorreactivos hasta que se supera un determinado umbral patógeno. Cuando el número de linfocitos autorreactivos es alto, la función de los microorganismos puede consistir en la inflamación del tejido, atraer linfocitos autorreactivos al foco inflamatorio y proporcionar segundas señales para la activación de estos linfocitos espectadores.

Algunas infecciones pueden proteger frente a la aparición de autoinmunidad. Estudios epidemiológicos indican que la reducción de las infecciones aumenta la incidencia de DMID y de EM, y estudios experimentales muestran que la enfermedad de los ratones NOD (el modelo murino de diabetes de tipo 1) se retrasa mucho si los ratones están infectados. Parece paradójico que las infecciones puedan ser desencadenantes de autoinmunidad y que también inhiban las enfermedades autoinmunitarias. Se desconoce cómo pueden reducir la incidencia de enfermedades autoinmunitarias.

Otros factores de la autoinmunidad

El desarrollo de autoinmunidad se relaciona no sólo con los genes de sensibilidad y con las infecciones, sino también con otros factores.

Las alteraciones anatómicas de los tejidos, tales como inflamación (posiblemente secundaria a infecciones), isquemia o traumatismos, pueden provocar la exposición a autoantígenos que en condiciones normales permanecen ocultos al sistema inmunitario. Estos antígenos «secuestrados» quizá no hayan inducido autotolerancia. Por tanto, si los autoantígenos secuestrados se liberan, pueden interactuar con linfocitos inmunocompetentes y desencadenar respuestas inmunitarias específicas. Entre los antígenos anatómicamente secuestrados se encuentran las proteínas intraoculares y el esperma. Se cree que la uveítis postraumática y la orquitis que sigue a una vasectomía se deben a respuestas autoinmunitarias frente a antígenos propios, liberados desde sus localizaciones normales por un traumatismo.

Las influencias hormonales pueden intervenir en algunas enfermedades autoinmunitarias humanas y experimentales. Muchas enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en las mujeres que en los varones. Por ejemplo, la frecuencia de LES es 10 veces mayor en el sexo femenino. La enfermedad similar al LES de los ratones (NZB × NZW)F_1 afecta sólo a las hembras y se retrasa cuando se administran andrógenos. No se sabe si este predominio se debe a influencias de las hormonas sexuales o a otros factores relacionados con el sexo.

Las enfermedades autoinmunitarias constituyen uno de los problemas clínicos y científicos más desafiantes en la inmunología. El conocimiento actual de los mecanismos patogénicos sigue siendo incompleto, por lo que sigue habiendo más teorías e hipótesis que hechos comprobados. Es de esperar que la aplicación de los recientes avances técnicos y el rápido aumento de los conocimientos sobre la autotolerancia aportarán respuestas más claras y definitivas a los enigmas de la autoinmunidad.

MÉTODOS TERAPÉUTICOS DE LAS ENFERMEDADES DE ORIGEN INMUNITARIO

Las estrategias aplicadas al tratamiento de las enfermedades de origen inmunitario son similares a los métodos utilizados para evitar el rechazo de los injertos, otra forma de respuesta inmunitaria perjudicial (véase capítulo 16). La clave del tratamiento de las enfermedades por hipersensibilidad son los fármacos antiinflamatorios, en especial los corticoesteroides. Estos fármacos están concebidos para reducir la lesión hística y combaten en concreto las fases efectoras de las respuestas inmunitarias patológicas. Las sustancias biológicas que inhiben las respuestas inmunitarias y la inflamación se han convertido en opciones terapéuticas importantes para muchas enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario. Muchos de estos nuevos tratamientos se basan en nuestro mayor conocimiento de la respuesta inmunitaria, y constituyen ejemplos notables del diseño racional de los fármacos. Una forma soluble del receptor de TNF y anticuerpos anti-TNF que se unen al TNF y lo neutralizan son muy útiles en muchos pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. También se están estudiando los antagonistas de otras citocinas proinflamatorias, como la IL-1, y los fármacos que bloquean la migración de los leucocitos hacia los tejidos, como los anticuerpos frente a las integrinas, para determinar sus efectos antiinflamatorios. Los fármacos que bloquean los coestimuladores B7 están autorizados para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis. Actualmente se están realizando estudios clínicos de estos antagonistas en el LES, la psoriasis y otras enfermedades. Se está estudiando la depleción de linfocitos B con anticuerpos anti-CD20 en la artritis reumatoide y en otras enfermedades. En los casos graves se utilizan fármacos inmunodepresores, como ciclosporina, para bloquear la activación de los linfocitos T, o fármacos antiproliferativos, como metotrexato, para reducir la generación y la expansión de los linfocitos. En las exacerbaciones de las enfermedades producidas por anticuerpos se ha utilizado la plasmaféresis para reducir las concentraciones de anticuerpos o de inmunocomplejos circulantes. Las dosis elevadas de IgG intravenosa han producido efectos beneficiosos en algunas enfermedades por hipersensibilidad. No se ha establecido la forma en que este producto inhibe la inflamación inmunitaria; una posibilidad es que la IgG se una a los receptores del Fc inhibidores de los linfocitos B y detenga la síntesis de anticuerpos, de una forma parecida al fenómeno de retroalimentación por anticuerpos (véase capítulo 10, figura 10-19). Se están realizando estudios con tratamientos más específicos, como la inducción de tolerancia en clones de linfocitos productores de enfermedad, o la inducción de linfocitos T reguladores específicos de antígenos propios.

RESUMEN

- **Los trastornos causados por respuestas inmunitarias anómalas reciben el nombre de enfermedades por hipersensibilidad. Las respuestas inmunitarias patológicas pueden ser respuestas autoinmunitarias dirigidas contra antígenos propios o respuestas no controladas y excesivas frente a antígenos extraños.**

- **Las enfermedades por hipersensibilidad pueden deberse a anticuerpos que se unen a células o tejidos, a inmunocomplejos circulantes depositados en los tejidos o a linfocitos T que reaccionan con antígenos presentes en los tejidos.**

- **Los mecanismos efectores de la lesión hística mediada por anticuerpos son la activación del comple-**

mento y la inflamación mediada por el receptor del Fc. Algunos anticuerpos producen enfermedades porque interfieren en las funciones normales de las células, sin causar lesión del tejido. Los mecanismos efectores de la lesión hística mediada por los linfocitos T son la reacción de HSR y la lisis celular por LTC.

- La autoinmunidad es consecuencia de una pérdida de la autotolerancia. Los desencadenantes de las reacciones autoinmunitarias en las personas con predisposición génica pueden consistir en estímulos ambientales, como infecciones.

- La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son poligénicas y numerosos genes de predisposición contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad. La mayor contribución es la de los genes del CPH; se cree que otros genes influyen en la selección de los linfocitos *autorreactivos y en el desarrollo* de la autotolerancia.

- Las infecciones pueden predisponer a la autoinmunidad a través de varios mecanismos, entre los que se encuentran la expresión de coestimuladores en los tejidos y las reacciones cruzadas entre antígenos microbianos y autoantígenos.

- El tratamiento actual de las enfermedades autoinmunitarias pretende reducir las consecuencias perjudiciales de la reacción autoinmunitaria. Un objetivo futuro del tratamiento será inhibir la respuesta de linfocitos específicos para autoantígenos e inducir la tolerancia en estas células.

Bibliografía seleccionada

Bach J-F. Infections and autoimmune diseases. Journal of Autoimmunity 25 suppl 1:74–80, 2005.

Crow MK, and KA Kirou. Interferon-alpha in systemic lupus erythematosus. Current Opinion in Rheumatology 16: 541–547, 2004.

Davidson A, and B Diamond. Autoimmune diseases. New England Journal of Medicine 345:340–350, 2001.

Eckmann L, and M Karin. NOD2 and Crohn's disease: loss or gain of function? Immunity 22:661–667, 2005.

Fourneau JM, JM Bach, PM van Endert, and JF Bach. The elusive case for a role of mimicry in autoimmune diseases. Molecular Immunology 40:1095–1102, 2004.

Frohman EM, MK Racke, and CS Raine. Multiple sclerosis—the plague and its pathogenesis. New England Journal of Medicine 354:942–955, 2006.

Goodnow CC, J Sprent, BF de St Groth, and CG Vinuesa. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. Nature 435:590–597, 2005.

Gregersen PK. Gaining insight into PTPN22 and autoimmunity. Nature Genetics 37:1300–1302, 2005.

Hill N, and N Sarvetnick. Cytokines: promoters and dampeners of autoimmunity. Current Opinion in Immunology 14: 791–797, 2002.

Kuchroo VK, AC Anderson, H Waldner, E Bettelli, and LB Nicholson. T cell response in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE): role of self and cross-reactive antigens in shaping, tuning, and regulating the autopathogenic T cell repertoire. Annual Review of Immunology 20:101–123, 2002.

Marrack P, J Kappler, and BL Kotzin. Autoimmune disease: why and where it occurs. Nature Medicine 7:899–905, 2001.

Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. Nature Reviews Immunology 6:823–835, 2006.

Melanitou E, P Fain, and GS Eisenbarth. Genetics of type 1A (immune mediated) diabetes. Journal of Autoimmunity 21:93–98, 2003.

Nicholson MJ, M Hahn, and KW Wucherpfennig. Unusual features of self-peptide/MHC binding by autoimmune T cell repertoires. Immunity 23:351–360, 2005.

O'Shea JJ, A Ma, and P Lipsky. Cytokines and autoimmunity. Nature Reviews Immunology 2:37–45, 2002.

Plotz PH. The autoantibody repertoire: searching for order. Nature Reviews Immunology 3:73–78, 2003.

Rioux JD, and AK Abbas. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. Nature 435:584–589, 2005.

Rose NR, and C Bona. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunology Today 14:426–430, 1993.

Serrano NC, P Millan, and MC Paez. Non-HLA associations with autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews 5: 209–214, 2006.

Todd JA, and LS Wicker. Genetic protection from the inflammatory disease type 1 diabetes in humans and animal models. Immunity 15:387–395, 2001.

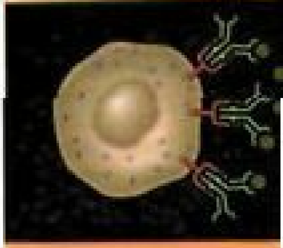
Vanderlugt CL, and SD Miller. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. Nature Reviews Immunology 2:85–95, 2002.

von Herrath MG, RS Fujinami, and JL Whitton. Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? Nature Reviews Microbiology 1:151–157, 2003.

Wakeland EW, K Liu, RR Graham, and TW Behrens. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Immunity 15:397–408, 2001.

Yamada R, and K Ymamoto. Recent findings on genes associated with inflammatory diseases. Mutation Research 573:136–151, 2005.

Capítulo 19



HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Características generales de las reacciones de hipersensibilidad inmediata, 442

Síntesis de IgE, 443
- Naturaleza de los alérgenos, 443
- Activación de los linfocitos T_H2, 443
- Activación de los linfocitos B y cambio a IgE, 444

Unión de IgE a mastocitos y basófilos, 444

Función de los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos en la hipersensibilidad inmediata, 445
- Propiedades de los mastocitos y los basófilos, 446
- Activación de los mastocitos, 447
- Mediadores producidos por los mastocitos, 450
- Propiedades de los eosinófilos, 453

Reacciones de hipersensibilidad inmediata, 453
- Reacción inmediata, 453
- Reacción de fase tardía, 454

Predisposición génica a la hipersensibilidad inmediata, 455

Enfermedades alérgicas humanas: patogenia y tratamiento, 456
- Anafilaxia sistémica, 456
- Asma bronquial, 457
- Reacciones de hipersensibilidad inmediata en las vías respiratorias superiores, el aparato digestivo y la piel, 458
- Inmunoterapia de las enfermedades alérgicas, 459

Función protectora de las reacciones inmunitarias en las que intervienen IgE y mastocitos, 459

Resumen, 460

Diversas enfermedades humanas están producidas por respuestas inmunitarias a antígenos ambientales que dan lugar a la diferenciación de los linfocitos T_H2 $CD4^+$ y la síntesis de anticuerpos de la clase de la inmunoglobulina E (IgE) que son específicos de estos antígenos y que se unen a los receptores de Fc de los mastocitos y los basófilos. Cuando estos anticuerpos fijados a las células son entrecruzados por el antígeno, las células se activan y liberan con gran rapidez diversos mediadores que, en conjunto, provocan un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial y visceral e inflamación local. Esta reacción se conoce como **hipersensibilidad inmediata** debido a su rápida aparición, que ocurre en los minutos siguientes al contacto con el antígeno (inmediata) y origina consecuencias patológicas importantes (hipersensibilidad). En la práctica clínica, estas reacciones se denominan habitualmente **alergia** o **atopia.** Aunque el significado original de atopia es «raro», hoy se sabe que la alergia es el trastorno inmunitario más frecuente y que afecta al 20% de la población de EE. UU. Este capítulo está dedicado a las reacciones inmunitarias en las que interviene la IgE. Comenzaremos resumiendo algunas de las características generales importantes de la hipersensibilidad inmediata, para seguir con la descripción de la síntesis de IgE, la estructura y las funciones de los receptores del Fc específicos de la IgE y los componentes celulares de la hipersensibilidad inmediata, tales como mastocitos, basófilos y eosinófilos. A continuación se describirán algunos síndromes clínicos que se asocian a la hipersensibilidad inmediata, así como las bases del tratamiento de estas enfermedades. Concluiremos con la exposición de la función fisiológica de las reacciones inmunitarias mediadas por IgE en la defensa del huésped.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Todas las reacciones de hipersensibilidad inmediata tienen características comunes, aunque difieren notablemente en los tipos de antígenos que las desencadenan y en sus manifestaciones clínicas y anatomopatológicas.

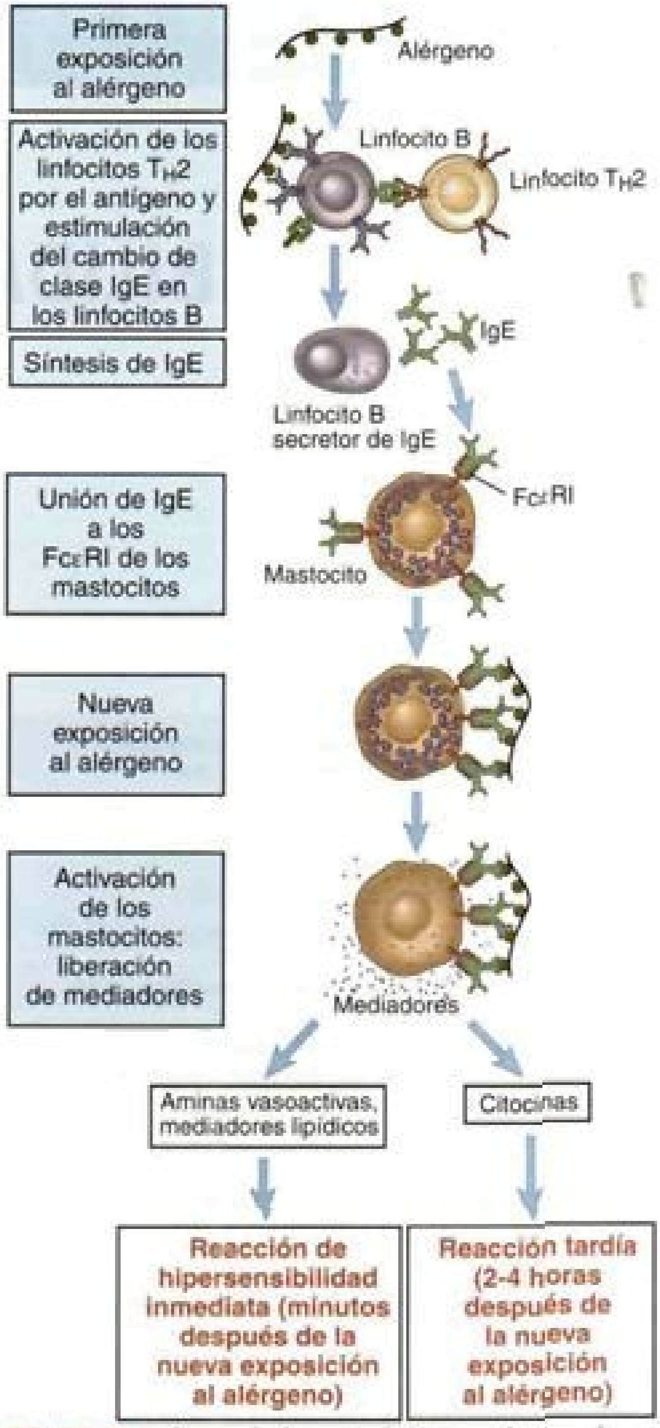

Primera exposición al alérgeno
Alérgeno
Activación de los linfocitos T$_H$2 por el antígeno y estimulación del cambio de clase IgE en los linfocitos B
Linfocito B
Linfocito T$_H$2
Síntesis de IgE
IgE
Linfocito B secretor de IgE
Unión de IgE a los FcεRI de los mastocitos
FcεRI
Mastocito
Nueva exposición al alérgeno
Activación de los mastocitos: liberación de mediadores
Mediadores
Aminas vasoactivas, mediadores lipídicos
Citocinas
Reacción de hipersensibilidad inmediata (minutos después de la nueva exposición al alérgeno)
Reacción tardía (2-4 horas después de la nueva exposición al alérgeno)

FIGURA 19-1 **Secuencia de acontecimientos en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.** Las enfermedades por hipersensibilidad inmediata se inician con la introducción de un alérgeno que estimula las reacciones T$_H$2 y la síntesis de IgE. La IgE sensibiliza a los mastocitos uniéndose a FcεRI, de modo que una exposición posterior al alérgeno activa los mastocitos para que secreten los mediadores responsables de las reacciones patológicas de la hipersensibilidad inmediata.

- ***Las características fundamentales de las enfermedades alérgicas son la activación de los linfocitos T$_H$2 y la síntesis del anticuerpo IgE.*** Mientras que los individuos sanos no responden a los antígenos ambientales habituales o tienen respuestas inofensivas mediadas por linfocitos T y anticuerpos, los individuos atópicos presentan respuestas intensas mediadas por linfocitos T$_H$2 y sintetizan IgE después de su exposición a estas sustancias potencialmente alergénicas.
- ***La secuencia típica de acontecimientos en la hipersensibilidad inmediata consiste en: exposición a un antígeno, activación de linfocitos T$_H$2 específicos para dicho antígeno, síntesis de anticuerpos IgE, unión de estos con los receptores de Fc de los mastocitos y activación de los mastocitos debido a la reexposición al antígeno, lo que da lugar a la liberación de mediadores a partir de estas células y a la consiguiente reacción patológica*** (figura 19-1). La unión de IgE a los mastocitos recibe el nombre de **sensibilización**, ya que los mastocitos recubiertos de IgE se activan fácilmente cuando encuentran al antígeno adecuado. En las secciones siguientes se describirán cada uno de estos pasos.
- ***Existe una importante predisposición génica a presentar hipersensibilidad inmediata.*** Son muchos los genes de predisposición asociados a la atopia. Parece que estos genes influyen en distintos pasos en el desarrollo y las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Más adelante se estudiarán algunos de los principales genes de predisposición conocidos y sus posibles funciones.
- ***Los antígenos que desencadenan la hipersensibilidad inmediata, también denominados alérgenos, suelen ser proteínas y sustancias químicas habituales en el medio ambiente.*** Muchos antígenos estructuralmente distintos pueden ser alergénicos. Todavía no se ha establecido si los alérgenos comparten características químicas particulares que sean la base de la estimulación de las respuestas de los linfocitos T$_H$2 en individuos susceptibles genéticamente.
- ***Las citocinas sintetizadas por los linfocitos T$_H$2 son responsables de muchas de las características de la hipersensibilidad inmediata.*** Así pues, la hipersensibilidad inmediata es una enfermedad en la que intervienen los linfocitos T$_H$2, a diferencia de lo que sucede en la hipersensibilidad retardada, que es la clásica reacción inmunitaria mediada por linfocitos T$_H$1.
- ***Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de la hipersensibilidad inmediata consisten en una reacción vascular y del músculo liso que ocurre con gran rapidez después de la exposición al alérgeno (reacción inmediata) y una reacción tardía retardada que consta principalmente de inflamación.*** Estas reacciones pueden deberse a la activación de los mastocitos por la IgE, si bien distintos mediadores son responsables de los diferentes componentes de las reacciones inmediata y tardía. Dado que los mastocitos se encuentran en todos los tejidos conjuntivos y bajo todos los epitelios, estas son las localizaciones más frecuentes de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Algunas reacciones alérgicas pueden ser desencadenadas por estímulos no inmunitarios,

tales como el ejercicio o la exposición al frío. Es probable que estos estímulos induzcan una desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores sin exposición al antígeno ni síntesis de IgE. Tales reacciones se conocen como no atópicas.

- ***Las reacciones de hipersensibilidad inmediata se manifiestan de varias formas, tales como alergias cutáneas y mucosas, alergias alimentarias, asma y anafilaxia sistémica.*** En su forma más extrema, la anafilaxia, los mediadores elaborados por los mastocitos pueden provocar una contracción de las vías respiratorias que conduzca a la asfixia o un colapso cardiovascular mortal. (El término ***anafilaxia*** se acuñó para indicar que los anticuerpos, en concreto los anticuerpos IgE, podían dar lugar a la situación opuesta a la protección [profilaxis] en algunas personas desafortunadas.) Más tarde volveremos a analizar la patogenia de estas reacciones.

Tras esta introducción, procederemos a describir los distintos pasos que tienen lugar en el desarrollo y las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

SÍNTESIS DE IGE

Los anticuerpos IgE son los responsables de la sensibilización de los mastocitos y del reconocimiento de los antígenos en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. La IgE es el isotipo de anticuerpo que contiene la cadena pesada ϵ (véase capítulo 4). La IgE sensibiliza a los mastocitos mediante su unión a receptores de Fc específicos para la cadena pesada ϵ presentes en estas células. Más adelante se describirán los estudios experimentales que demuestran la participación esencial de la IgE en la hipersensibilidad inmediata.

Las personas atópicas sintetizan cantidades elevadas de IgE en respuesta a alérgenos ambientales, mientras que los sujetos normales suelen sintetizar otros isotipos de Ig, tales como IgM e IgG, y sólo producen pequeñas cantidades de IgE. La regulación de la síntesis de IgE depende de la tendencia de cada individuo a desarrollar una respuesta de tipo T_H2 frente a los alérgenos, ya que las citocinas producidas por los linfocitos T_H2 estimulan el cambio de isotipo de la cadena pesada de los linfocitos B hacia la IgE. Varios factores pueden influir en esta tendencia a la aparición de respuestas T_H2 frente a determinados antígenos, tales como los genes heredados, la naturaleza del antígeno y los antecedentes de exposición él.

Naturaleza de los alérgenos

Los antígenos que provocan reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgenos) son proteínas o sustancias químicas unidas a proteínas a las que la persona atópica se encuentra expuesta de manera continua. Los alérgenos habituales consisten en proteínas del polen, ácaros del polvo doméstico, caspas de animales y ciertos alimentos y productos químicos, como el antibiótico penicilina. No se sabe por qué algunos antígenos inducen respuestas T_H2 y reacciones alérgicas, mientras que otros no. Dos características importantes de los alérgenos son que las personas se encuentran expuestos a ellos de forma repetida y que, a diferencia de lo que sucede con los microorganismos, no estimulan las respuestas inmunitarias innatas, que desencadenarían una activación de los macrófagos y la secreción de las citocinas IL-12 e IL-18 inductoras de los linfocitos T_H1. La activación continua o repetida de los linfocitos T sin inmunidad innata puede estimular a los linfocitos T CD4$^+$ hacia la vía T_H2, ya que los linfocitos T sintetizan IL-4, la principal citocina inductora de T_H2 (véase capítulo 13).

El carácter de alérgeno puede residir también en la naturaleza química del propio antígeno. Aunque no existe ninguna característica estructural de las proteínas que permita predecir con seguridad si se comportarán o no como alérgenos, muchos de los alérgenos más frecuentes poseen rasgos comunes, tales como masa molecular baja, glucosilación y solubilidad alta en los líquidos corporales. Es típico que las respuestas anafilácticas a los alimentos se deban a proteínas pequeñas y muy glucosiladas. Es probable que estas peculiaridades estructurales protejan al antígeno de la desnaturalización y degradación en el aparato digestivo y que hagan posible la absorción de la molécula intacta. Curiosamente, muchos alérgenos, como la cisteína-proteasa del ácaro del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* y la fosfolipasa A$_2$ del veneno de abeja, son enzimas, aunque no se conoce la importancia de la actividad enzimática en relación con la inducción de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dado que las reacciones de hipersensibilidad inmediata dependen de los linfocitos T, los antígenos independientes de estas células, como los polisacáridos, no pueden provocar tales reacciones, salvo que se unan a proteínas. Algunos *fármacos, como penicilina, desencadenan a menudo respuestas* IgE intensas. Estos fármacos reaccionan químicamente con los aminoácidos de las proteínas del huésped y forman conjugados hapteno-portador que estimulan la síntesis de IgE y la activación de los mastocitos.

La evolución natural de la exposición al antígeno es un factor importante que influye en la concentración de anticuerpos IgE específicos. Para que ocurra una reacción alérgica frente a un antígeno determinado debe haber una exposición repetida a dicho antígeno, ya que, para que tenga lugar una reacción de hipersensibilidad a un antígeno, la producción de isotipos debe haberse desviado hacia la IgE y los mastocitos deben haber sido sensibilizados por esta IgE. Las personas con rinitis alérgica o asma suelen mejorar con los cambios geográficos de residencia que implican modificaciones de los pólenes de las plantas autóctonas, aunque los antígenos locales de la nueva residencia pueden provocar una reaparición final de los síntomas. Los ejemplos más llamativos de la importancia de la exposición repetida al antígeno en las enfermedades alérgicas corresponden a los casos de picaduras de abejas. En general, las toxinas proteínicas *de los venenos de los insectos no son peligrosas en la* primera exposición, ya que las personas atópicas todavía no tienen anticuerpos IgE específicos preformados. Sin embargo, tras la primera exposición al antígeno puede producirse una respuesta de IgE y la segunda picadura por un insecto de la misma especie puede provocar una anafilaxia mortal.

Activación de los linfocitos T_H2

La síntesis de IgE depende de la activación de los linfocitos T CD4$^+$ cooperadores de la subpoblación T_H2 y de su secreción de IL-4 e IL-13. Se cree que las células dendríticas de los epitelios, a través de los cuales penetran los alérgenos, capturan los antígenos, los transportan a los ganglios linfáticos de drenaje, los procesan y los presentan como péptidos a los linfocitos T. A continuación, estos se diferencian en la subpoblación T_H2 de células efectoras. Los linfocitos T_H2 diferenciados estimulan el cambio hacia la síntesis de IgE, sobre todo mediante la secreción de IL-4 e IL-13. Además de potenciar la producción de IgE, los linfocitos T_H2 intervienen en otras fases de la reacción de hipersensibilidad inmediata. La IL-5 secretada por los linfocitos T_H2 activa a los eosinófilos, un tipo de células que abunda en muchas reacciones de hipersensibilidad inmediata. La IL-13 estimula a las células epiteliales (p. ej., de las vías respiratorias) para que secreten mayores cantidades de moco, de forma que la producción excesiva de moco es otra de las características habituales de estas reacciones. Dada la gran importancia de los linfocitos T_H2 en la hipersensibilidad inmediata, el número de linfocitos T secretores de IL-4 y específicos para los alérgenos circulantes es mayor en las personas atópicas que en las normales. En estos pacientes, los linfocitos T específicos para los alérgenos también sintetizan más IL-4 por célula que en las personas no atópicas.

- Los experimentos que consisten en hacer que ratones inhalen un antígeno proteínico modelo, como la albúmina de huevo de gallina, con inyección posterior de linfocitos T específicos para ese antígeno, demuestran la gran importancia de los linfocitos T_H2 en las reacciones alérgicas. La transferencia adoptiva de linfocitos T_H2 induce una hiperreactividad de la vía respiratoria similar a la del asma. En el mismo modelo, el bloqueo de las respuestas de los linfocitos T_H2 reduce la gravedad de las respuestas alérgicas.
- Los ratones que carecen del factor de transcripción de T_H1 T-bet (véase capítulo 13) presentan respuestas T_H1 defectuosas, con un incremento compensador de las respuestas T_H2. Estos ratones manifiestan reacciones alérgicas espontáneas en las vías respiratorias.

Además de estimular la síntesis de IgE, los linfocitos T_H2 contribuyen a la inflamación de la reacción tardía. En los focos de hipersensibilidad inmediata de la piel y las mucosas se encuentran agregados de linfocitos T_H2. Los linfocitos T son atraídos hacia los lugares de hipersensibilidad inmediata gracias, sobre todo, a la acción de las citocinas. Los linfocitos T_H2 expresan los receptores de quimiocina CCR4 y CCR8 y las quimiocinas que se unen a estos receptores proceden de muchos tipos celulares que se encuentran en los lugares de hipersensibilidad inmediata, tales como las células epiteliales.

Activación de los linfocitos B y cambio a IgE

Al igual que en otras respuestas de linfocitos B dependientes de las células de la estirpe T, los linfocitos T_H2 activan a linfocitos B específicos para los alérgenos (véase capítulo 10). Bajo la influencia del ligando de CD40 y de citocinas, principalmente IL-4, producidas por los linfocitos T_H2, los linfocitos B experimentan un cambio de isotipo de cadena pesada y sintetizan IgE. La IgE circula en forma de un anticuerpo bivalente y, en condiciones normales, su concentración en el plasma es inferior a 1 μg/ml. En situaciones patológicas, como en las infecciones por helmintos o la atopia grave, esta cifra puede aumentar hasta más de 1000 μg/ml. La IgE específica para el alérgeno producida por los linfocitos B pasa a la circulación y se une a los receptores del Fc de los mastocitos hísticos, haciendo que estas células queden sensibilizadas y preparadas para reaccionar en un encuentro posterior con el alérgeno en cuestión. Los basófilos y los eosinófilos circulantes también pueden unirse a la IgE. Se describirán en primer lugar los receptores del Fc utilizados por estas células para captar IgE y, a continuación, las propiedades y reacciones de cada uno de estos tipos celulares.

UNIÓN DE IgE A MASTOCITOS Y BASÓFILOS

Los anticuerpos IgE se unen a un receptor de afinidad alta específico de las cadenas pesadas ε, denominado FcεRI, que se une a la IgE. Como el resto de moléculas de anticuerpos, la IgE sólo se elabora en los linfocitos B y actúa como un receptor de antígenos sobre la superficie de las células que intervienen en la hipersensibilidad inmediata. Esta función se lleva a cabo mediante su unión con el receptor FcεRI presente en dichas células. La afinidad de FcεRI por la IgE es muy alta (constante de disociación [K_d] de 1×10^{-10} M), aproximadamente; esta unión es mucho más fuerte que la de cualquier otro receptor de Fc con su ligando (véase capítulo 14, cuadro 14-1). Por tanto, la concentración sérica normal de IgE, aunque baja en comparación con las de otros isotipos de Ig (inferior a 5×10^{-10} M), es lo bastante alta como para permitir que los receptores FcεRI queden ocupados. Los mastocitos hísticos de todos los individuos están recubiertos por IgE unida a FcεRI. En los pacientes atópicos, una parte de esta IgE unida es específica para uno o varios antígenos y existe en cantidad suficiente para que la exposición a tales antígenos entrecruce los receptores del Fc y active a las células (comentado más adelante). Los receptores FcεRI, habitualmente carentes de cadena β, no sólo se encuentran en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos, sino también en las células de Langerhans de la epidermis, en algunos macrófagos dérmicos y en los monocitos activados; su función en estas células se desconoce.

Cada molécula de FcεRI está formada por una cadena α que interviene en la unión al ligando y una cadena β y dos cadenas γ responsables de la transmisión de señales (figura 19-2). La porción amino terminal extracelular de la cadena α contiene dos dominios de tipo Ig que forman el lugar de unión a la IgE. La cadena β de FcεRI, que cruza la membrana en cuatro ocasiones, contiene un único motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM) en el extremo carboxílico terminal citoplásmico. Las dos cadenas polipeptídicas γ idénticas se encuentran unidas mediante un enlace disulfuro y son homólogas a la cadena ζ del complejo del receptor de antígenos de linfocitos T (véase capítulo 6). La porción citoplásmica de cada cadena gamma contiene un ITAM. La cadena γ del FcεRI actúa como una subunidad de transmisión de señales para FcεRI, FcγRIIIA y FcαR y recibe el nombre de cadena γ del FcR (véase capítulo 14, cuadro 14-1). La fosforilación de la tirosina del ITAM de las cadenas β y γ inicia la transmisión de señales desde el receptor, un proceso que es necesario para la activación de los mastocitos. Volveremos a considerar la naturaleza de estas señales cuando estudiemos los mastocitos, más adelante.

- La importancia de FcεRI en las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE se ha comprobado en ratones modificados genéticamente que carecen de la cadena α del FcεRI. Cuando estos ratones reciben inyecciones intravenosas de IgE específica para un antígeno conocido, seguidas de ese antígeno, no se produce anafilaxia, mientras que sí aparece cuando se trata de la misma forma a un ratón sin ninguna modificación genética.

La IgE incrementa la expresión de FcεRI en los mastocitos y los basófilos, por lo que proporciona un mecanismo para amplificar las reacciones en las que interviene esta inmuno-

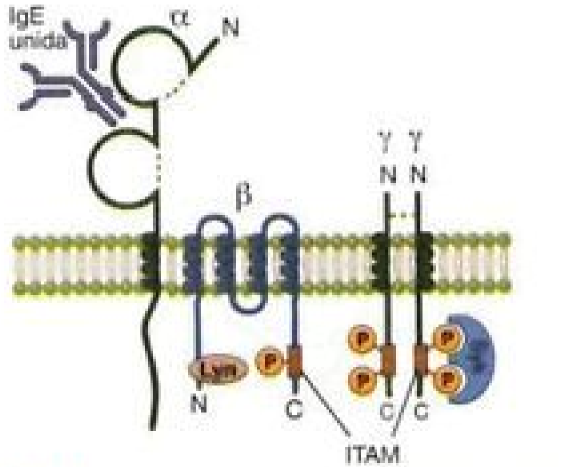


FIGURA 19-2 Estructura de la cadena polipeptídica del receptor Fc de IgE de afinidad alta (FcεRI). La IgE se une a los dominios de tipo Ig de la cadena α. La cadena β y las cadenas γ intervienen en la transmisión de la señal. Los recuadros de la región citoplásmica de las cadenas β y γ son *secuencias tirosínicas de activación del inmunorreceptor* (ITAM), similares a los que se encuentran en el complejo del receptor de los linfocitos T (véase figura 6-5). En el capítulo 14, cuadro 14-1, se muestra una estructura modelo del FcεRI.

globulina. Varias observaciones indican la existencia de una relación entre la concentración de IgE y la expresión de FcεRI.

- En el ser humano se ha observado una correlación positiva entre la expresión de FcεRI en los basófilos de la sangre periférica y las concentraciones circulantes de IgE.
- El tratamiento *in vitro* de los mastocitos con IgE induce un aumento de expresión de FcεRI.
- La concentración de FcεRI en los mastocitos de ratones carentes de IgE es muy baja.

Otro receptor de IgE es FcεRII, también conocido como CD23, una proteína relacionada con las lectinas de tipo C de los mamíferos, cuya afinidad por la IgE es mucho menor que la de FcεRI. No se conoce la función biológica de FcεRII.

FUNCIÓN DE LOS MASTOCITOS, LOS BASÓFILOS Y LOS EOSINÓFILOS EN LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos son las células efectoras de las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de la enfermedad alérgica. Aunque cada uno de estos tipos celulares tiene unas características peculiares, los tres poseen gránulos citoplásmicos en los que hay mediadores importantes de las reacciones alérgicas y los tres sintetizan mediadores lipídicos y citocinas que desencadenan la inflamación. Los linfocitos T_H2 también actúan como linfocitos efectores de la hipersensibilidad inmediata; su función ya se ha descrito antes. En esta sección del capítulo se expondrán las propiedades y funciones de cada una de estas células efectoras (tabla 19-1). Dado que los mastocitos son los principales responsables de las reacciones de hipersensibilidad inmediata en los tejidos, gran parte de la exposición se centrará en ellos.

Tabla 19-1. Propiedades de los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos

Característica	Mastocitos	Basófilos	Eosinófilos
Principal lugar de maduración	Tejido conjuntivo	Médula ósea	Médula ósea
Principales células en la circulación	No	Sí (el 0,5% de los leucocitos sanguíneos)	Sí (aproximadamente el 2% de los leucocitos sanguíneos)
Atracción de las células maduras hacia los tejidos desde la circulación	No	Sí	Sí
Células maduras residentes en el tejido conjuntivo	Sí	No	Sí
Capacidad proliferativa de las células maduras	Sí	No	No
Supervivencia	Semanas a meses	Días	Días a semanas
Principal factor de desarrollo (citocina)	Factor de células progenitoras, IL-3	IL-3	IL-5
Expresión de FcεRI	Concentraciones elevadas	Concentraciones elevadas	Concentraciones bajas (no está clara su función)
Principal contenido de los gránulos	Histamina, heparina o sulfato de condroitina, proteasas	Histamina, sulfato de condroitina, proteasa	Proteína básica principal, proteína catiónica de los eosinófilos, peroxidasas, hidrolasas, lisofosfolipasa

Abreviaturas: FcεRI, receptor del Fcε de tipo I; IL-3, interleucina-3.

Propiedades de los mastocitos y los basófilos

Todos los mastocitos proceden de progenitores localizados en la médula ósea. En condiciones normales, no existen mastocitos circulantes. Los progenitores migran a los tejidos periféricos en forma de células inmaduras y se diferencian *in situ*. Los mastocitos maduros se distribuyen por todo el organismo, aunque predominan en las proximidades de los vasos sanguíneos y los nervios y bajo los epitelios; también se encuentran en los órganos linfáticos. Con el microscopio, los mastocitos muestran formas variables, con núcleos redondeados y citoplasmas ricos en gránulos rodeados de membrana y cuerpos lipídicos (figura 19-3). Los gránulos contienen proteoglucanos ácidos que se tiñen con colorantes básicos.

Existen dos subpoblaciones principales de mastocitos que se diferencian por su localización anatómica, el contenido de sus gránulos y su actividad (tabla 19-2). En los roedores, una de las subpoblaciones de mastocitos se encuentra en la mucosa del aparato digestivo. Los gránulos de estos mastocitos poseen abundante sulfato de condroitina y poca histamina. *In vivo*, la presencia de mastocitos en las mucosas depende de los linfocitos T, por lo que no aparecen en los ratones atímicos. Los mastocitos pueden cultivarse a partir de la médula ósea de roedores en presencia de IL-3 y estas células cultivadas son similares a los mastocitos mucosos en lo que se refiere al elevado contenido de sulfato de condroitina y la escasa concentración de histamina en sus gránulos. La contrapartida humana de este subconjunto suele identificarse por la presencia de triptasa y la ausencia de otras proteasas neutras en los gránulos. Los mastocitos mucosos humanos predominan en la mucosa intestinal y en los espacios alveolares del pulmón, y su presencia tam-

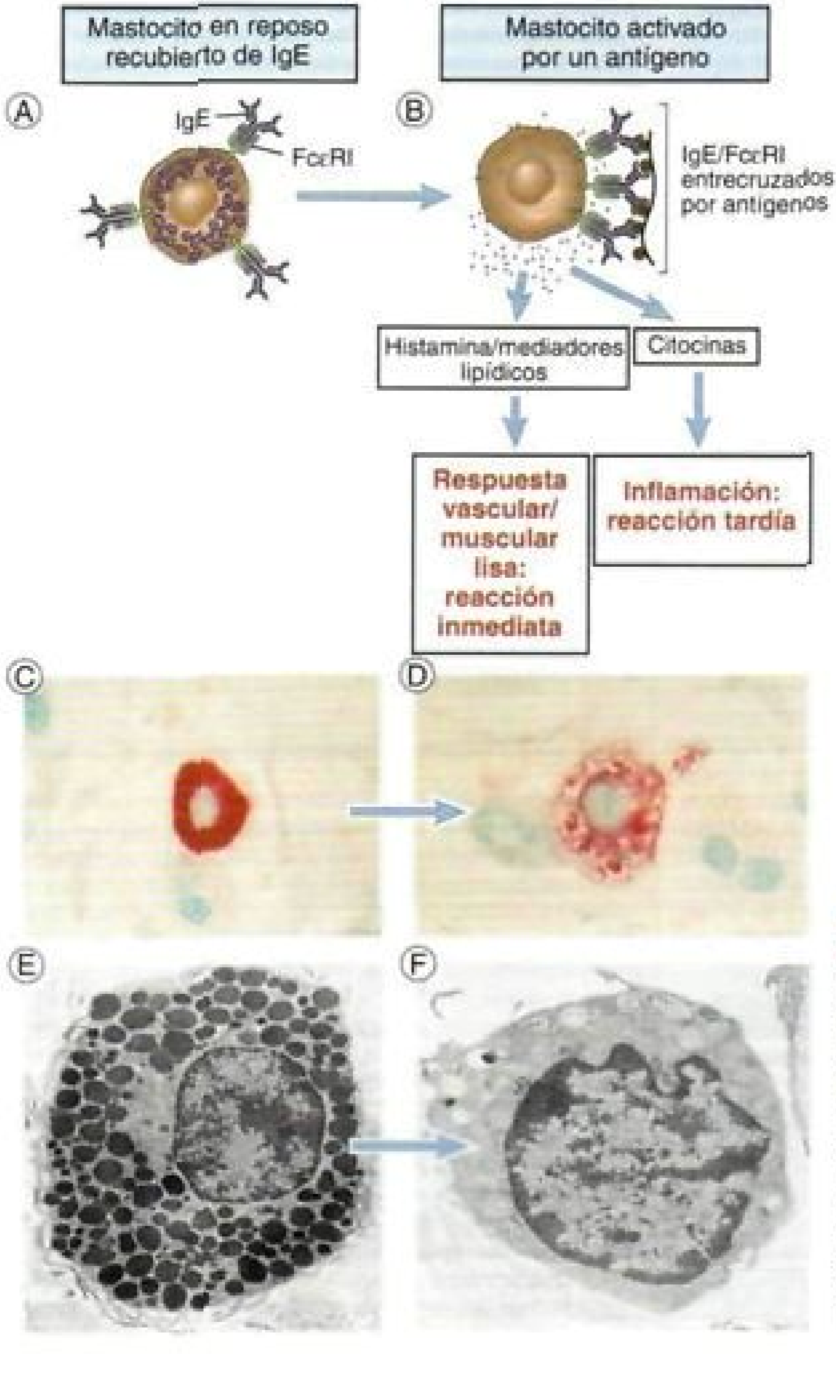

Mastocito en reposo recubierto de IgE
Mastocito activado por un antígeno
A
IgE
FcεRI
B
IgE/FcεRI entrecruzados por antígenos
Histamina/mediadores lipídicos
Citocinas
Respuesta vascular/ muscular lisa: reacción inmediata
Inflamación: reacción tardía
C
D
E
F

FIGURA 19-3 Activación de los mastocitos. El antígeno que se une a IgE entrecruza las moléculas de FcεRI en los mastocitos, lo que induce la liberación de los mediadores que producen la reacción de hipersensibilidad **(A, B)**. Otros estímulos, entre ellos el fragmento C5a del complemento, también pueden activar a los mastocitos. En **C** se muestra una imagen de microscopia óptica de un mastocito en reposo con abundantes gránulos citoplásmicos teñidos de rojo oscuro. En **E** también se observan estos gránulos en una microfotografía electrónica. Por el contrario, se muestra la pérdida de los gránulos en un mastocito activado en la micrografía óptica **(D)** y en la micrografía electrónica **(F)**. (Por cortesía del Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachussets.)

Tabla 19-2. Subpoblaciones de mastocitos

Característica	Mastocitos del tejido conjuntivo		Mastocitos de las mucosas	
	Roedores	Ser humano	Roedores	Ser humano
Localización	Cavidad peritoneal	Piel, submucosa intestinal	Mucosa intestinal	Alvéolos, mucosa intestinal
Dependencia de linfocitos T para el desarrollo del fenotipo en los tejidos	No	No	Sí	Sí
Contenido de los gránulos	Cantidades elevadas de histamina, heparina	Proteasas neutras principales: triptasa, quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G	Concentraciones bajas de histamina; cantidades elevadas de sulfato de condroitina	Proteasa neutra principal: triptasa

bién depende de los linfocitos T. La segunda subpoblación de mastocitos de los roedores coloniza el pulmón y las serosas de las cavidades orgánicas; reciben el nombre de mastocitos del tejido conjuntivo. El principal proteoglucano de sus gránulos es la heparina y también producen cantidades importantes de histamina. A diferencia de los mastocitos de las mucosas, los del tejido conjuntivo dependen poco de *los linfocitos T. En el ser humano, esta subpoblación se* reconoce por la presencia en los gránulos de varias proteasas neutras, tales como triptasa, quimasa, proteasa similar a la catepsina G y carboxipeptidasa. Los mastocitos del tejido conjuntivo humanos se encuentran en la piel y la submucosa intestinal.

Aunque no se sabe si estas subpoblaciones de mastocitos tienen funciones distintas, sus localizaciones, el contenido de sus gránulos y su dependencia relativa de los linfocitos T indican que cada uno de ellos puede intervenir en un espectro distinto de procesos patológicos. Es probable que los mastocitos de las mucosas participen en las enfermedades por hipersensibilidad inmediata dependientes de IgE y linfocitos T que afectan a las vías respiratorias, como el asma bronquial, y otros tejidos mucosos. Por otro lado, los mastocitos del tejido conjuntivo intervienen en las reacciones de hipersensibilidad inmediata de la piel. El fenotipo del mastocito no es fijo y puede variar en respuesta a citocinas o factores de crecimiento. Por ejemplo, el fenotipo de los mastocitos de mucosas procedentes de la médula ósea puede cambiar al del tejido conjuntivo cuando se cultivan junto con fibroblastos o con ligando de c-Kit (factor de células pluripotenciales) (véase capítulo 12). Los experimentos de repoblación en ratones con deficiencia de mastocitos indican que los fenotipos mucoso y de tejido conjuntivo no corresponden a estirpes distintas y que, en diferentes microambientes, aparecen modificaciones en ambas direcciones.

Los basófilos son granulocitos sanguíneos con semejanzas estructurales y funcionales a los mastocitos. Al igual que *otros granulocitos, los basófilos derivan de progenitores* existentes en la médula ósea (una estirpe distinta a la de los mastocitos), maduran en la médula ósea y circulan en la sangre (figura 19-4). Los basófilos representan menos del 1% del total de leucocitos. Aunque en condiciones normales no se encuentran en los tejidos, pueden acudir a algunos focos inflamatorios, habitualmente junto con eosinófilos. Los basófilos contienen gránulos que se tiñen con colorantes básicos y pueden sintetizar muchos de los mediadores que también se observan en los mastocitos (véase tabla 19-3). Como estos últimos, los basófilos expresan FcεRI, captan IgE y pueden activarse por la unión de un antígeno a la IgE. Por tanto, los basófilos que migran a los tejidos donde está presente el antígeno pueden contribuir a las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Activación de los mastocitos

Los mastocitos se activan por el entrecruzamiento de las moléculas de FcεRI, lo que sucede mediante la unión de antígenos multivalentes a las moléculas de IgE fijadas a la célula (véase figura 19-3). En un individuo alérgico a un antígeno determinado, una gran proporción de la IgE unida

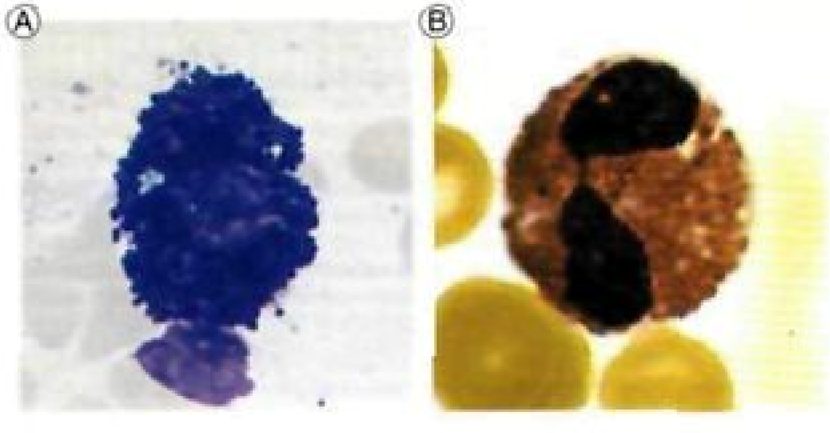


FIGURA 19-4 Aspecto de los basófilos y los eosinófilos. Microfotografías de un basófilo **(A)** y un eosinófilo **(B)** periféricos teñidos con Wright-Giemsa. Obsérvese la característica tinción roja y azul de los gránulos citoplásmicos de eosinófilos y basófilos, respectivamente. (Por cortesía del Dr. Jonathan Hecht, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachussets.)

a los mastocitos es específica de ese antígeno. La exposición al antígeno entrecruza un número de moléculas de IgE suficiente para desencadenar la activación de los mastocitos. Por otro lado, en los individuos no atópicos, la IgE asociada a los mastocitos es específica de muchos antígenos distintos, todos los cuales pueden haber inducido un grado bajo de síntesis de IgE. En consecuencia, ningún antígeno concreto puede por sí solo entrecruzar suficientes moléculas de IgE para provocar la activación de los mastocitos. Desde el punto de vista experimental, es posible simular la unión del antígeno utilizando IgE polivalente o anticuerpos anti-FcεRI. De hecho, los anticuerpos anti-IgE pueden entrecruzar moléculas de IgE y dar lugar a activaciones comparables de los mastocitos en individuos tanto atópicos como no atópicos, con independencia de la especificidad del antígeno.

La activación de los mastocitos origina tres tipos de respuestas biológicas: secreción del contenido preformado de los gránulos mediante un proceso regulado de exocitosis, síntesis y secreción de mediadores lipídicos, y síntesis y secreción de citocinas. Estas respuestas se deben al entrecruzamiento de FcεRI, que inician una cascada de transmisión de señales que afecta a las tirosina cinasas (figura 19-5). Esta cascada es similar a los acontecimientos de transmisión de señales proximal que desencadena la unión de un antígeno a los linfocitos (véanse capítulos 9 y 10). La tirosina cinasa Lyn se encuentra asociada de manera constitutiva

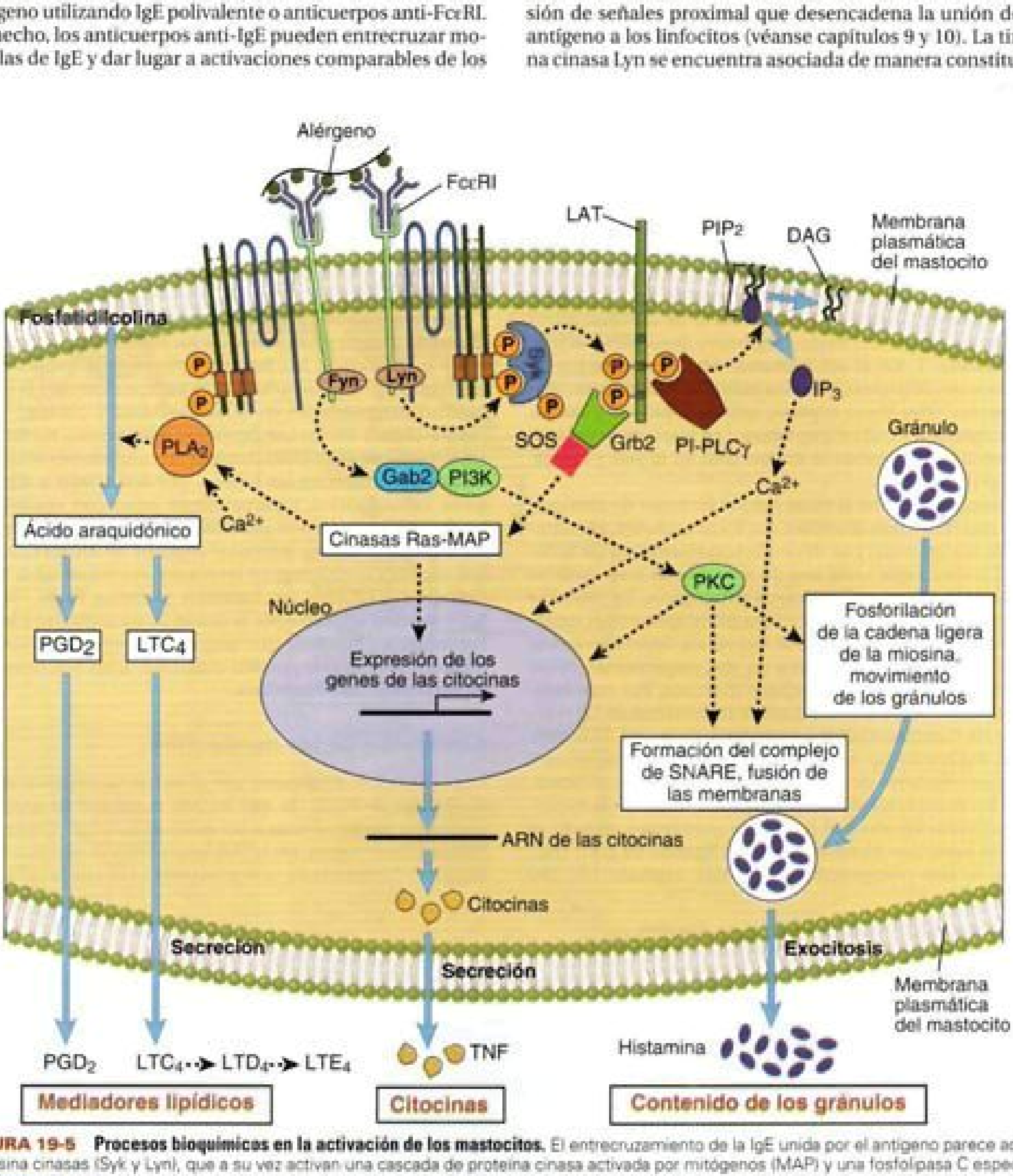

Alérgeno
FcεRI
LAT
PIP₂
DAG
Membrana plasmática del mastocito
Fosfatidilcolina
P
Fyn
Lyn
Syk
SOS
Grb2
PI-PLCγ
IP₃
PLA₂
Gab2
PI3K
Ca²⁺
Gránulo
Ácido araquidónico
Cinasas Ras-MAP
PKC
Núcleo
Expresión de los genes de las citocinas
Fosforilación de la cadena ligera de la miosina, movimiento de los gránulos
PGD₂
LTC₄
Formación del complejo de SNARE, fusión de las membranas
ARN de las citocinas
Citocinas
Secreción
Secreción
Exocitosis
Membrana plasmática del mastocito
Histamina
TNF
PGD₂
LTC₄ → LTD₄ → LTE₄
Mediadores lipídicos
Citocinas
Contenido de los gránulos

FIGURA 19-5 Procesos bioquímicos en la activación de los mastocitos. El entrecruzamiento de la IgE unida por el antígeno parece activar a tirosina cinasas (Syk y Lyn), que a su vez activan una cascada de proteína cinasa activada por mitógenos (MAP) y una fosfolipasa C específica para fosfatidilinositol (PI-PLCγ). La PI-PLCγ cataliza la liberación de trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) a partir de PIP_2 de la membrana. IP_3 libera el calcio intracelular a partir del retículo endoplásmico. El calcio y la DAG activan a la proteína cinasa C (PKC), que fosforila sustratos, como la proteína de la cadena ligera de la miosina, lo que conduce a la degradación y liberación de mediadores preformados. El calcio y las cinasas MAP se combinan para activar a la enzima citosólica fosfolipasa A2 ($cPLA_2$), que inicia la síntesis de mediadores lipídicos.

a la cola citoplásmica de la cadena β de FcεRI. En las moléculas de FcεRI entrecruzados por el antígeno, la tirosina cinasa Lyn fosforila a las ITAM en los dominios citoplásmicos de las cadenas β y γ de FcεRI. A continuación, las ITAM de la cadena γ atraen a la tirosina cinasa Syk, que se activa y fosforila y activa a otras proteínas de la cascada de transmisión de señales, incluidas varias moléculas adaptadoras y enzimas que participan en la formación de un complejo de transmisión de señales multicompetente, ya descrito en los linfocitos T. El conector para la activación de los linfocitos T (LAT) es una de las proteínas adaptadoras esenciales que participan en la activación de los mastocitos, y una de las enzimas atraídas hasta LAT es la isoforma γ de una fosfolipasa C (PLCγ) específica de fosfatidilinositol. Una vez que se ha unido a LAT, la PLCγ es fosforilada y después cataliza la degradación del fosfatidilinositol bifosfato a inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG) (véase capítulo 9). El IP_3 eleva las concentraciones citoplásmicas de calcio y el DAG activa a la proteína cinasa C (PKC). Otra proteína adaptadora esencial para la desgranulación de los mastocitos es la proteína 2, similar a la proteína de unión asociada a Grb-2 (Gab2).La fosforilación de Gab2 por la tirosina cinasa Fyn lleva a la unión y la activación de la fosfoinosítido 3 (PI-3) cinasa, que también da lugar a la activación de la PKC. La fosforilación de las cadenas ligeras de la miosina por la proteína cinasa C activada conduce a la separación de los complejos actina-miosina presentes bajo la membrana plasmática, permitiendo así que los gránulos entren en contacto con la membrana plasmática.

La fusión de la membrana de los gránulos con la plasmática depende de miembros de la familia de proteínas SNARE, que participan en otros muchos fenómenos de fusión de membranas. Diferentes proteínas SNARE presentes en las membranas de los gránulos y las membranas plasmáticas interactúan para formar un complejo multimérico que cataliza la fusión. La formación de los complejos SNARE es regulada por varias moléculas accesorias, como las guanosina fosfatasas Rab3, y cinasas y fosfatasas asociadas a Rab. En los mastocitos en reposo, estas moléculas reguladoras inhiben la fusión de la membrana de los gránulos de los mastocitos con la membrana plasmática. Después del entrecruzamiento de FcεRI, el consiguiente aumento de la concentración citoplásmica de calcio y la activación de la PKC bloquean las funciones reguladoras de las moléculas accesorias. Además, proteínas detectoras de calcio, denominadas sinaptotagminas, responden a la elevación de la concentración de calcio favoreciendo la formación de complejos SNARE y la fusión de las membranas.

La síntesis de mediadores lipídicos está controlada por la activación de la enzima fosfolipasa A_2 (PLA_2) del citosol (véase figura 19-5). Esta enzima se activa a través de dos señales: elevación del calcio citoplásmico y fosforilación catalizada por una proteína cinasa activada por mitógenos (MAP), como la cinasa activada por receptor extracelular (ERK). La ERK se activa como consecuencia de una cascada de cinasas que se inicia a través de los ITAM del receptor, utilizando probablemente los mismos intermediarios que los linfocitos T (véase capítulo 9). Una vez activada, la PLA_2 hidroliza los fosfolípidos de la membrana para que liberen sustratos, que se transforman a continuación en los mediadores definitivos por cascadas enzimáticas. El sustrato más importante es el ácido araquidónico, que se convierte en distintos mediadores por la ciclooxigenasa o la lipooxigenasa (véase más adelante).

La síntesis de citocinas por los mastocitos activados se debe a una inducción reciente de la transcripción del gen de las citocinas. Los acontecimientos bioquímicos que regulan la transcripción del gen de las citocinas en los mastocitos parecen similares a los que tienen lugar en los linfocitos T. El reclutamiento y la activación de varias moléculas adaptadoras y cinasas en respuesta al entrecruzamiento de FcεRI determinan la translocación nuclear de NFAT (factor nuclear de los linfocitos T activados) y de NF-κB, así como la activación de AP-1 por proteína cinasas del tipo de la cinasa c-Jun N-terminal. Estos factores de transcripción estimulan la síntesis de varias citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, y factor de necrosis tumoral [TNF], entre otras), pero, a diferencia de lo que sucede en los linfocitos T, no la de IL-2.

La activación de los mastocitos por la vía del FcεRI está regulada por varios receptores inhibidores que contienen un único motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM) en su cola citoplásmica (véase capítulo 2, cuadro 2-4). Uno de estos inhibidores es FcγRIIb, que produce un coagregado con FcεRI durante la activación de los mastocitos y esto hace que el ITIM sea fosforilado por Lyn. Todo ello estimula la participación de la tirosina fosfatasa SHIP (inositol 5-fosfatasa que contiene un dominio SH2) y la inhibición de la transmisión de señales de FcεRI. Experimentos en ratones indican que FcγRIIb puede regular la desgranulación de los mastocitos *in vivo*. En los mastocitos también se expresan otros diversos receptores inhibidores, aunque se desconoce su importancia relativa *in vivo*.

Varias sustancias biológicas pueden activar directamente a los mastocitos con independencia del entrecruzamiento de FcεRI mediados por los alérgenos; entre ellas figuran compuestos polibásicos, péptidos, quimiocinas y anafilotoxinas derivadas del complemento. Estas formas adicionales de activación de los mastocitos pueden ser importantes en las reacciones de hipersensibilidad inmediata de tipo no inmunitario y además pueden amplificar las reacciones en las que interviene la IgE. Algunos tipos de mastocitos o basófilos pueden responder a quimiocinas producidas por los fagocitos mononucleares, como la proteína inflamatoria de los macrófagos 1α (MIP-1α), que se sintetiza como parte de la inmunidad innata, así como a quimiocinas liberadas por los linfocitos T, que forman parte de la inmunidad celular adaptativa. Las anafilotoxinas derivadas del complemento, en especial C5a, se unen a receptores específicos de los mastocitos y estimulan su desgranulación. Es probable que estas quimiocinas y fragmentos del complemento se produzcan en los focos de inflamación. Por tanto, la activación de los mastocitos y la liberación de mediadores pueden amplificar incluso las reacciones independientes de IgE. Los compuestos polibásicos, como el compuesto 48/40 y mastoparán, se utilizan como desencadenantes farmacológicos de los mastocitos. Estos productos contienen una región catiónica adyacente a una porción hidrófoba y actúan activando a las proteínas G.

Muchos neuropéptidos, tales como sustancia P, somatostatina y péptido intestinal vasoactivo, inducen la liberación de histamina por los mastocitos y pueden intervenir en la activación de tipo neuroendocrino de estas células. Se sabe que el sistema nervioso influye en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, en las que pueden participar neuropéptidos. El eritema que aparece en el borde de los habones en las reacciones de hipersensibilidad inmediata se debe en parte al sistema nervioso, ya que es mucho menor en las zonas no inervadas. Las temperaturas frías y el ejercicio intenso también pueden provocar la desgranulación de los mastocitos, aunque no se sabe a través de qué mecanismos.

Los mastocitos también expresan receptores del Fc de las cadenas pesadas de IgG y pueden ser activados por el entrecruzamiento de dicha inmunoglobulina. Esta reacción mediada por IgG explicaría el fenómeno por el que los ratones que carecen de la cadena ε siguen mostrando predisposición a la anafilaxia mediada por los mastocitos e inducida por un antígeno. Sin embargo, la IgE es, con mucho, el principal isotipo de anticuerpo que interviene en la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

La activación de los mastocitos no es un fenómeno de todo o nada, y diferentes tipos o niveles de estímulos pueden desencadenar respuestas parciales, con la síntesis de algunos mediadores pero no de otros. Estas variaciones de la activación y de la liberación de mediadores, pueden explicar las manifestaciones clínicas variables.

Mediadores producidos por los mastocitos

Las funciones efectoras de los mastocitos dependen de la liberación de moléculas solubles a partir de las células cuando se activan (figura 19-6 y tabla 19-3). Estos mediadores pueden estar preformados, como sucede con las aminas biógenas y las macromoléculas de los gránulos, o pueden sintetizarse *de novo*, como ocurre con los mediadores lipídicos y las citocinas.

Aminas biógenas

Muchos de los efectos biológicos de la activación de los mastocitos están mediados por aminas biógenas que se almacenan en los gránulos citoplásmicos, desde donde son liberadas. Las aminas biógenas, a veces denominadas aminas vasoactivas, son compuestos de masa molecular baja que comparten la característica estructural de poseer un grupo

Tabla 19–3. Mediadores producidos por los mastocitos, los basófilos y los esófilos

Tipo celular	Categoría de mediador	Mediador	Función/efectos patológicos
Mastocitos y basófilos			
	Preformados y almacenados en los gránulos citoplásmicos	Histamina	Incrementa la permeabilidad vascular, estimula la contracción del músculo liso
		Enzimas: proteasas neutras (triptasa y quimasa), hidrolasas ácidas, catepsina G, carboxipeptidasa	Degradan las estructuras microbianas, lesión/remodelado del tejido
	Mediadores lipídicos principales sintetizados cuando se activan	Prostaglandina D_2	Vasodilatación, broncoconstricción, quimiotaxis de los neutrófilos
		Leucotrienos C_4, D_4, E_4	Broncoconstricción prolongada, secreción de moco, aumento de permeabilidad vascular
		Factor activador de las plaquetas	Quimiotaxis y activación de los leucocitos, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular
	Citocinas sintetizadas cuando se activan	IL-3	Estimula la proliferación de los mastocitos
		TNF-α, MIP-1α	Estimulan inflamación/reacción de fase tardía
		IL-4, IL-13	Producción de IgE, secreción de moco
		IL-5	Estimula la producción y activación de los eosinófilos
Eosinófilos			
	Preformados y almacenados en los gránulos citoplásmicos	Proteína básica principal, proteína catiónica eosinófila	Tóxica para helmintos, bacterias, células huésped
		Peroxidasa eosinófila, hidrolasas lisosómicas, lisofosfolipasa	Degradan las paredes celulares de helmintos y protozoos; lesión/remodelado del tejido
	Mediadores lipídicos principales sintetizados cuando se activan	Leucotrienos C_4, D_4, E_4	Broncoconstricción prolongada; secreción de moco, aumento de permeabilidad vascular
	Citocinas sintetizadas cuando se activan	IL-3, IL-5, GM-CSF	Estimula la producción y activación de los eosinófilos
		IL-8, IL-10, RANTES, MIP-1α, eotaxina	Quimiotaxis de los leucocitos

Abreviaturas: GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos-monocitos; IL-3, interleucina-3; MIP-1α, proteína inflamatoria de los monocitos-1α; RANTES, expresado y secretado por los linfocitos T normales en función de su grado de activación; TNF, factor de necrosis tumoral.

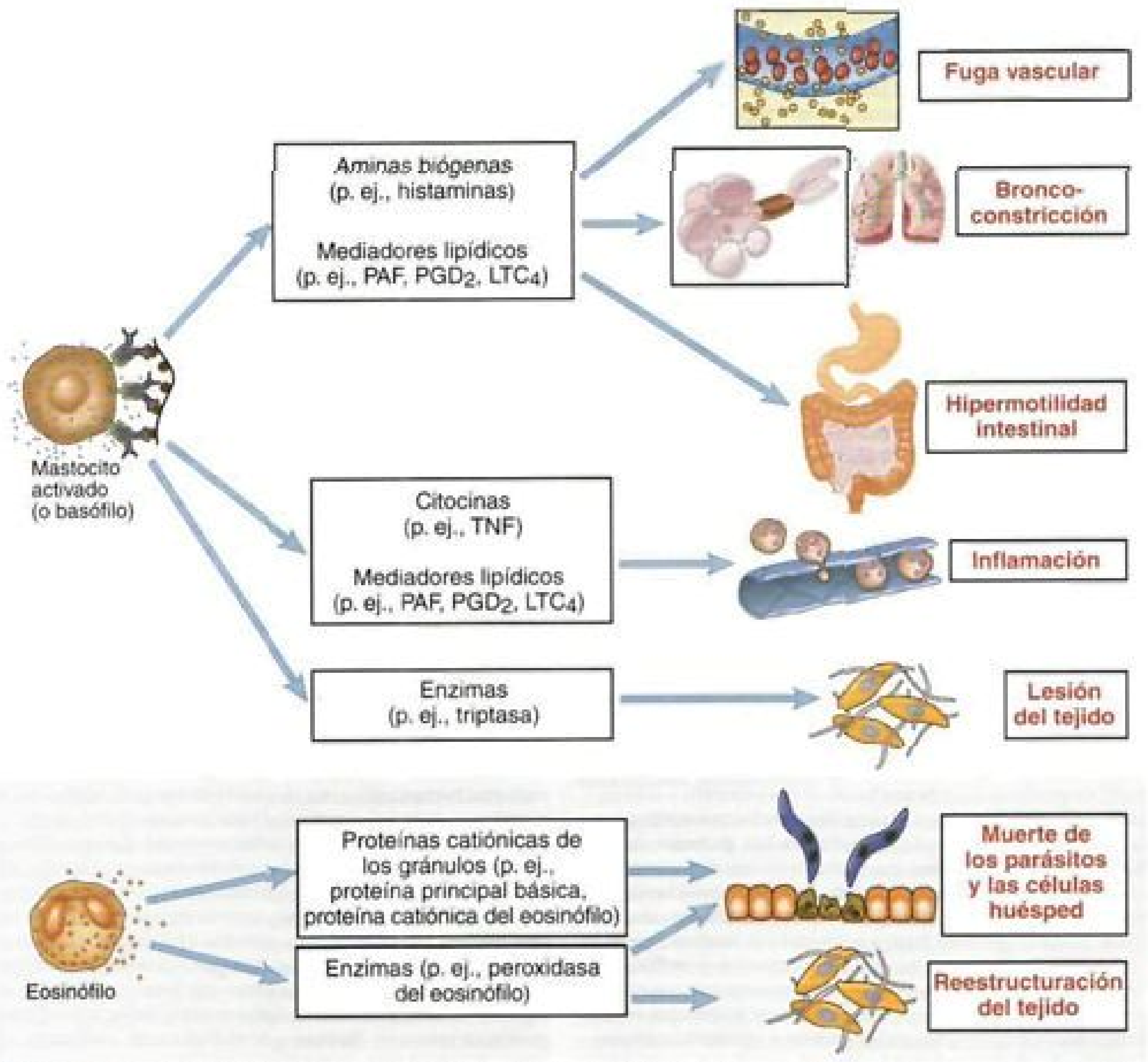

Aminas biógenas
(p. ej., histaminas)
Mediadores lipídicos
(p. ej., PAF, PGD2, LTC4)
Fuga vascular
Bronco-
constricción
Hipermotilidad
intestinal
Mastocito
activado
(o basófilo)
Citocinas
(p. ej., TNF)
Mediadores lipídicos
(p. ej., PAF, PGD2, LTC4)
Inflamación
Enzimas
(p. ej., triptasa)
Lesión
del tejido
Proteínas catiónicas de
los gránulos (p. ej.,
proteína principal básica,
proteína catiónica del eosinófilo)
Enzimas (p. ej., peroxidasa
del eosinófilo)
Eosinófilo
Muerte de
los parásitos
y las células
huésped
Reestructuración
del tejido

FIGURA 19-6 **Efectos biológicos de los mediadores de la hipersensibilidad inmediata.** Los mediadores de los mastocitos y los basófilos son aminas biógenas y enzimas que se almacenan preformadas en los gránulos, así como citocinas y mediadores lipídicos que se sintetizan en gran medida cuando la célula se activa. Las aminas biógenas y los mediadores lipídicos producen un aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción e hipermotilidad intestinal, todos ellos componentes de la respuesta inmediata. Las citocinas y los mediadores lipídicos contribuyen a la inflamación que forma parte de la reacción tardía. Es probable que las enzimas intervengan en la reestructuración del tejido. Los mastocitos activados liberan proteínas catiónicas preformadas y enzimas que son tóxicas para los parásitos y para las células huésped. Es probable que algunas enzimas de los gránulos de los eosinófilos contribuyan al remodelado hístico en las enfermedades alérgicas crónicas.

amina. En los mastocitos humanos, el único mediador de esta clase presente en cantidades significativas es la histamina, mientras que en algunos roedores la serotonina puede tener una importancia similar o incluso mayor. La histamina actúa uniéndose a los receptores de las células diana y distintos tipos celulares expresan diferentes clases de receptores de histamina (p. ej., H_1, H_2, H_3). Las acciones de la histamina son de corta duración, ya que los sistemas de transporte específicos de las aminas la eliminan con rapidez del medio extracelular. Cuando se une a los receptores celulares, la histamina desencadena acontecimientos intracelulares, tales como la degradación del fosfatidilinositol a IP_3 y DAG, que dan lugar a distintas modificaciones según los tipos celulares. La unión de la histamina al endotelio causa la contracción de las células, el aumento de la permeabilidad vascular y el paso de plasma hacia los tejidos. La histamina también estimula a las células endoteliales para que sinteticen relajantes de las células musculares lisas de los vasos, como prostaciclina (PGI_2) y óxido nítrico, lo que se traduce en vasodilatación. Estas acciones de la histamina son las responsables de la respuesta de habones y eritema asociada a las reacciones de hipersensibilidad inmediata (véase más adelante). Los antagonistas del receptor H_1 de la histamina (denominados en general antihistamínicos) pueden inhibir la respuesta de habones y eritema frente a los alérgenos intradérmicos o a los anticuerpos anti-IgE. La histamina causa asimismo una contracción del músculo liso intestinal y bronquial, contribuyendo al aumento del peristaltismo y al broncoespasmo asociados, respectivamente, a los alérgenos ingeridos y al asma. Sin embargo, en estos casos, especialmente en el asma, los antihistamínicos no bloquean la reacción con la eficacia suficiente. Además, la broncoconstricción del asma es más prolongada que los efectos de la histamina, lo que indica que en algunas formas de hipersensibilidad inmediata participan otros mediadores sintetizados por los mastocitos que también son importantes.

Proteínas y proteoglucanos de los gránulos

Las serina proteasas neutras, tales como triptasa y quimasa, son los constituyentes proteínicos más abundantes de los gránulos secretores de los mastocitos y contribuyen a las lesiones hísticas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Todos los mastocitos humanos contienen triptasa, que, sin embargo, no se encuentra en ningún otro tipo de célula. Por tanto, la presencia de triptasa en los líquidos biológicos humanos es un marcador de la activación de los mastocitos. La quimasa está presente en algunos mastocitos humanos y su presencia o falta es un criterio que permite caracterizar a las subpoblaciones de esta estirpe, como se comenta más adelante. No se conocen las funciones *in vivo* de estas enzimas; no obstante, varias de sus actividades demostradas *in vitro* indican importantes efectos biológicos. Por ejemplo, la triptasa degrada el fibrinógeno y activa la colagenasa, por lo que causa lesiones hísticas, mientras que la quimasa puede convertir la angiotensina I en angiotensina II, degradar la membrana basal de la epidermis y estimular la secreción de moco. Otras enzimas de los mastocitos son la carboxipeptidasa A y la catepsina G. Los gránulos de los basófilos contienen asimismo varias enzimas, algunas de las cuales, como las proteasas neutras, son idénticas a las de los mastocitos; en los gránulos de los eosinófilos se encuentran otras, como la proteína básica principal y la lisofosfolipasa.

Los proteoglucanos, tales como heparina y sulfato de condroitina, también son componentes importantes de los gránulos de mastocitos y basófilos. Estas moléculas están formadas por un núcleo polipeptídico y múltiples cadenas laterales de glucosaminoglucanos no ramificados que proporcionan una fuerte carga negativa a las moléculas. Dentro de los gránulos, los proteoglucanos actúan como matrices para el almacenamiento de las aminas biógenas, las proteasas y otros mediadores de carga positiva, evitando su acceso al resto de la célula. Tras la exocitosis del gránulo, los mediadores se liberan de los proteglucanos a diferentes velocidades, de forma que las aminas biógenas lo hacen con mucha mayor rapidez que triptasa o quimasa. De esta forma, los proteoglucanos pueden controlar la cinética de las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Mediadores lipídicos

La activación de los mastocitos se traduce en una síntesis rápida de novo y liberación de mediadores derivados de lípidos que ejercen distintos efectos sobre los vasos sanguíneos, el músculo liso de los bronquios y los leucocitos. Los mediadores más importantes son los metabolitos del ácido araquidónico formados a través de las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa.

El principal mediador derivado del ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa es la **prostaglandina D_2** (PGD_2). La PGD_2 liberada se une a receptores de las células musculares lisas y actúa como vasodilatador y broncoconstrictor. Además, estimula la quimiotaxis de los neutrófilos y su acumulación en los focos de inflamación. Los inhibidores de la ciclooxigenasa, como el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos, pueden impedir la síntesis de PGD_2. Paradójicamente, estos fármacos pueden empeorar la broncoconstricción del asma, ya que derivan el ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos.

Los mediadores más importantes del ácido araquidónico formados por la vía de la lipooxigenasa son los **leucotrienos,** sobre todo LTC_4 y los productos de su desintegración LTD_4 y LTE_4. El LTC_4 se encuentra en los mastocitos de las mucosas y en los basófilos, pero no en los mastocitos del tejido conjuntivo. Los leucotrienos de los mastocitos se unen de manera específica a receptores de las células musculares lisas, distintos de los receptores de PGD_2, y provocan broncoconstricción. Cuando se inyectan en la piel, los leucotrienos producen una reacción de habones y eritema de larga duración característica. En conjunto, LTC_4, LTD_4 y LTE_4 constituyen lo que en su momento se llamó «sustancia de reacción lenta de la anafilaxia» (SRS-A) y parecen ser los mediadores más importantes de la broncoconstricción en el asma. Los inhibidores farmacológicos de la 5-lipooxigenasa también bloquean las reacciones anafilácticas en los sistemas experimentales.

Un tercer tipo de mediador lipídico producido por los mastocitos es el denominado **factor activador de las plaquetas** (PAF) por su bioanálisis original como inductor de la agregación plaquetaria en el conejo. En los mastocitos y basófilos, el PAF se sintetiza mediante acilación de la lisogliceril éter fosforilcolina, un derivado de los fosfolípidos de la membrana formado mediante hidrólisis mediada por PLA_2. El PAF ejerce una acción broncoconstrictora directa. También produce retracción de las células endoteliales y puede relajar el músculo liso vascular. Sin embargo, es una sustancia hidrófoba que desaparece con gran rapidez por acción de una enzima plasmática denominada PAF hidrolasa, lo que limita sus acciones biológicas. Los inhibidores farmacológicos del receptor de PAF mejoran algunos aspectos de la hipersensibilidad inmediata en el pulmón del conejo. Datos genéticos recientes indican que el PAF es un mediador del asma. El asma aparece en la primera infancia en los pacientes con una deficiencia genética de PAF hidrolasa. El PAF también puede ser importante en las reacciones tardías, ya que tiene capacidad para activar a los leucocitos inflamatorios. En estos casos, la fuente principal de PAF serían los basófilos o las células endoteliales (estimuladas por la histamina o los leucotrienos), más que los propios mastocitos.

Citocinas

Los mastocitos (y los basófilos) producen muchas citocinas distintas que pueden contribuir a la inflamación alérgica. Entre estas citocinas figuran TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, MIP-1α, MIP-1β y varios factores estimulantes de colonias, tales como IL-3 y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Como ya se ha comentado, la activación de los mastocitos induce la transcripción y la síntesis *de novo* de estas citocinas, aunque el TNF preformado puede almacenarse en los gránulos y liberarse con rapidez cuando se produce el entrecruzamiento de los FcεRI. Los linfocitos T_H2 que migran a los focos de las reacciones alérgicas también sintetizan algunas de estas citocinas. Las que se liberan como consecuencia de la activación mediada por IgE de los mastocitos y los basófilos o de la activación de los linfocitos T_H2 son las responsables, principalmente, de la reacción tardía. En concreto, el TNF activa la expresión endotelial de las moléculas de adhesión responsables de los infiltrados sucesivos por células polimorfonucleares y mononucleares a través de los mecanismos descritos en el capítulo 2. Además de a la inflamación alérgica, las citocinas de los mastocitos parecen contribuir a las respuestas inmunitarias innatas frente a las infecciones. Por ejemplo, y como se expondrá más adelante, los modelos murinos indican que los mastocitos son necesarios para la defensa eficaz contra algunas infecciones bacterianas, y que esta función efectora depende en gran medida del TNF.

Propiedades de los eosinófilos

Los eosinófilos son granulocitos procedentes de la médula ósea, que son abundantes en los infiltrados inflamatorios de las reacciones tardías y que contribuyen a muchos de los procesos patológicos de las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos se forman en la médula ósea y, tras su maduración, circulan en la sangre. GM-CSF, IL-3 e IL-5 estimulan su maduración en la médula ósea. En condiciones normales, se encuentran en los tejidos periféricos, sobre todo en las mucosas de los aparatos respiratorio, digestivo y urinario, y su número puede aumentar mediante atracción en un contexto inflamatorio. Los gránulos de los eosinófilos contienen proteínas básicas que se unen a los colorantes ácidos como la eosina (véase figura 19-5).

Las citocinas producidas por los linfocitos T_H2 estimulan la activación de los eosinófilos y su atracción hacia los focos de inflamación de fase tardía. La IL-5 es una citocina activadora potente de los eosinófilos que mejora su capacidad para liberar el contenido de los gránulos cuando se entrecruzan los FcεRI. La IL-5 también estimula la maduración de los eosinófilos a partir de sus precursores medulares y en ausencia de esta citocina (p. ej., en los ratones carentes de IL-5), se aprecian deficiencias en el número y la función de estos granulocitos. Estos son atraídos hacia los focos de reacción tardía y a los lugares donde existe una infección por helmintos, una atracción que depende de una combinación de interacciones con moléculas de adhesión y quimiocinas. Los eosinófilos se unen a las células endoteliales que expresan selectina E y el ligando para la integrina VLA-4. La atracción de los eosinófilos y su infiltración de los tejidos dependen asimismo de la quimiocina eotaxina (CCL11), que es sintetizada por las células endoteliales en los focos de reacción alérgica y se une al receptor de quimiocinas CCR3, que se expresa constitutivamente en los eosinófilos. Además, el producto del complemento C5a y los mediadores lipídicos PAF y LTB_4, elaborados por los mastocitos, actúan como productos quimiotácticos para los eosinófilos.

Las proteínas liberadas de los gránulos de los eosinófilos son tóxicas para los parásitos y pueden dañar los tejidos normales. Se conoce poco acerca de los mecanismos que intervienen en la desgranulación de los eosinófilos y en la síntesis de mediadores. Aunque estas células expresan receptores del Fc de IgG, IgA e IgE, no parece que sean sensibles a la activación por los enlaces cruzados de estos receptores mediada por antígenos, como sucede en los mastocitos y los basófilos. Estos gránulos tienen hidrolasas lisosómicas similares a las de otros granulocitos y proteínas específicas de los eosinófilos que son especialmente tóxicas para los helmintos, como la proteína principal básica y la proteína catiónica del eosinófilo. Estos dos polipéptidos catiónicos no tienen una actividad enzimática conocida, pero son tóxicos para los helmintos, las bacterias y el tejido normal. Además, los gránulos de los eosinófilos contienen también peroxidasa del eosinófilo, que es distinta de la mieloperoxidasa de los neutrófilos y que cataliza la síntesis de los ácidos hipocloroso e hipobromoso, unos productos que son igualmente tóxicos para helmintos, protozoos y células huésped.

Al igual que los mastocitos y basófilos, los eosinófilos activados producen y liberan mediadores lipídicos, entre ellos PAF, prostaglandinas y leucotrienos (LTC_4 y sus derivados LTD_4 y LTE_4). No se ha establecido por completo la importancia de los mediadores lipídicos formados por los eosinófilos en la hipersensibilidad inmediata, pero es probable que contribuyan a los procesos patológicos de las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos también forman citocinas que pueden estimular las respuestas inflamatorias, aunque se desconoce el significado biológico de esta síntesis de citocinas por los eosinófilos.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por IgE y mastocitos constan de una reacción inmediata, en la que predominan las respuestas de los vasos y el músculo liso a los mediadores, y una reacción tardía caracterizada por una migración de leucocitos e inflamación (figura 19-7).

Reacción inmediata

Los cambios vasculares iniciales que tienen lugar durante las reacciones de hipersensibilidad inmediata se manifiestan por la reacción de habones y eritema a la inyección intradérmica del alérgeno (figura 19-8). Cuando una persona que ha tenido un contacto previo con un alérgeno y que produjo los correspondientes anticuerpos IgE recibe una inyección del mismo antígeno por vía intradérmica, el lugar de la inyección se enrojece por una dilatación local de los vasos sanguíneos, que se hallan totalmente ocupados por eritrocitos. A continuación, se produce una rápida tumefacción local secundaria a la salida del plasma a partir de las vénulas. Esta tumefacción blanda recibe el nombre de habón y puede afectar a un área de piel de incluso varios centímetros de diámetro. Más tarde, los vasos sanguíneos de los bordes del habón se dilatan y llenan de eritrocitos, produciéndose un característico ribete rojizo (eritema). La reacción de habón y eritema completa puede desarrollarse en 5 a 10 minutos a partir de la administración del antígeno y suele desaparecer en menos de una hora. Con microscopía electrónica, las vénulas de esta zona muestran una ligera separación de sus células endoteliales, lo que permite la salida de macromoléculas y líquidos, pero no de células, desde las luces vasculares.

La reacción de habones y eritema depende de la IgE y los mastocitos. En el estudio histológico se constata que los mastocitos de la zona de la reacción de habones y eritema han liberado sus mediadores preformados, es decir, han descargado sus gránulos citoplásmicos. La asociación etiológica entre la IgE y los mastocitos y la hipersensibilidad inmediata se dedujo a partir de tres tipos de experimentos.

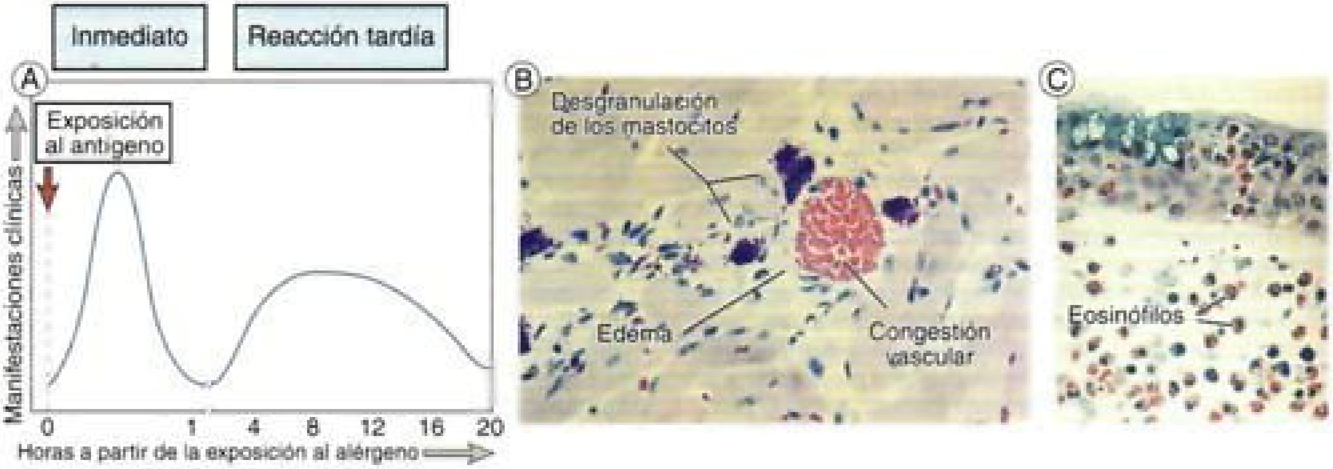


FIGURA 19-7 Reacciones inmediata y tardía. A. Cinética: la reacción vascular y muscular lisa inmediata al alérgeno aparece pocos minutos después de la provocación (exposición al alérgeno en un paciente previamente sensibilizado), mientras que la reacción tardía aparece de 2 a 24 horas después. **B, C.** Aspecto: la reacción inmediata **(B)** se caracteriza por vasodilatación, congestión y edema, en tanto que la reacción tardía **(C)** se caracteriza por un infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T. (Por cortesía del Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachussets.)

- Es posible producir reacciones de hipersensibilidad inmediata frente a un alérgeno en personas insensibles mediante la inyección local en la piel de IgE procedente de una persona que sí es sensible. Así pues, la IgE es la responsable del reconocimiento específico del antígeno y puede utilizarse para transferir de manera adoptiva la hipersensibilidad inmediata. Estos experimentos de transferencia adoptiva se llevaron a cabo en primer lugar con suero procedente de individuos inmunizados y el factor sérico responsable de la reacción se denominó reagina. Por ello, las moléculas de IgE se siguen llamando anticuerpos reagínicos. La reacción cutánea iniciada por el antígeno que sigue a la transferencia adoptiva de IgE recibe el nombre de anafilaxia cutánea pasiva.
- Las reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden simularse inyectando anticuerpos anti-IgE en lugar de antígeno. Los anticuerpos anti-IgE reaccionan como un análogo del antígeno y activan directamente a los mastocitos que poseen IgE unida a su superficie. Este uso de anti-IgE para activar a los mastocitos es similar al de los anticuerpos anti-IgM como análogos del antígeno para activar a los linfocitos B (véase apéndice III), salvo por el hecho de que en el caso de los mastocitos, la IgE elaborada y secretada por los linfocitos B se halla unida a los receptores del Fc de afinidad alta existentes en la superficie celular y no se sintetiza como IgE de membrana. Los anticuerpos anti-IgE activan a los mastocitos incluso en las personas normales (no atópicas), porque, como ya se ha comentado, estas células están recubiertas normalmente por IgE debido a la afinidad alta de FcεRI. Por otro lado, un antígeno sólo podrá activar a los mastocitos de las personas que tienen alergia a ese antígeno, ya que sólo ellas sintetizan IgE específica en cantidad suficiente para sensibilizar a los mastocitos y desarrollar las respuestas inducidas por el antígeno.
- Las reacciones de hipersensibilidad inmediata pueden simularse inyectando otros productos que activan directamente los mastocitos, tales como los fragmentos del complemento C5a, C4a y C3a, las denominadas anafilotoxinas, o algún traumatismo local que también provoque su desgranulación. Por otro lado, los productos que impiden la activación de los mastocitos pueden inhibir estas reacciones.

La reacción de habones y eritema se debe a la sensibilización de los mastocitos dérmicos por la IgE unida a FcεRI, el entrecruzamiento de la IgE por acción del antígeno y la activación de los mastocitos, con la consiguiente liberación de sus mediadores, en especial de histamina. Esta última se une a sus receptores en la superficie de las células endoteliales de las vénulas y hace que sinteticen y liberen PGI_2, óxido nítrico y PAF; todos estos mediadores producen vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular, como se ha expuesto antes en este capítulo. Parece que los mastocitos de la piel sólo sintetizan pequeñas cantidades de mediadores de acción prolongada como los leucotrienos, por lo que la respuesta de habones y eritema típica cede en 15 a 20 minutos. A menudo, los alergólogos estudian a los pacientes con alergias a distintos antígenos examinando la capacidad de estos antígenos para desencadenar reacciones de este tipo cuando se aplican a la piel.

Reacción de fase tardía

La reacción de habones y eritema inmediata se sigue entre 2 y 4 horas después de una reacción tardía caracterizada por la acumulación de leucocitos inflamatorios, tales como neutrófilos, eosinófilos y basófilos y linfocitos T_H2 (véase figura 19-7). La inflamación alcanza su grado máximo en unas 24 horas y comienza a ceder de manera gradual. Es posible transferir adoptivamente la capacidad para desarrollar una reacción tardía administrando IgE y la reacción puede simularse con anticuerpos anti-IgE o productos activadores de los mastocitos, al igual que en la reacción de habones y eritema. Los gránulos de los mastocitos contienen citocinas, entre ellas TNF que pueden potenciar la expresión de moléculas de adhesión leucocítica, como selectina E y molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en las células endoteliales. Por tanto, la desgranulación de los mastocitos puede causar la inducción de moléculas de adhesión en las células endoteliales de los vasos y facilitar la atracción de leucocitos hacia los tejidos. Los leucocitos típicos de las reacciones tardías son los eosinófilos y los linfocitos T_H2; además, en estas reacciones también abundan a menudo los neutrófilos. Los eosinófilos y los linfocitos T_H2 expresan receptores para muchas de las mismas citocinas,

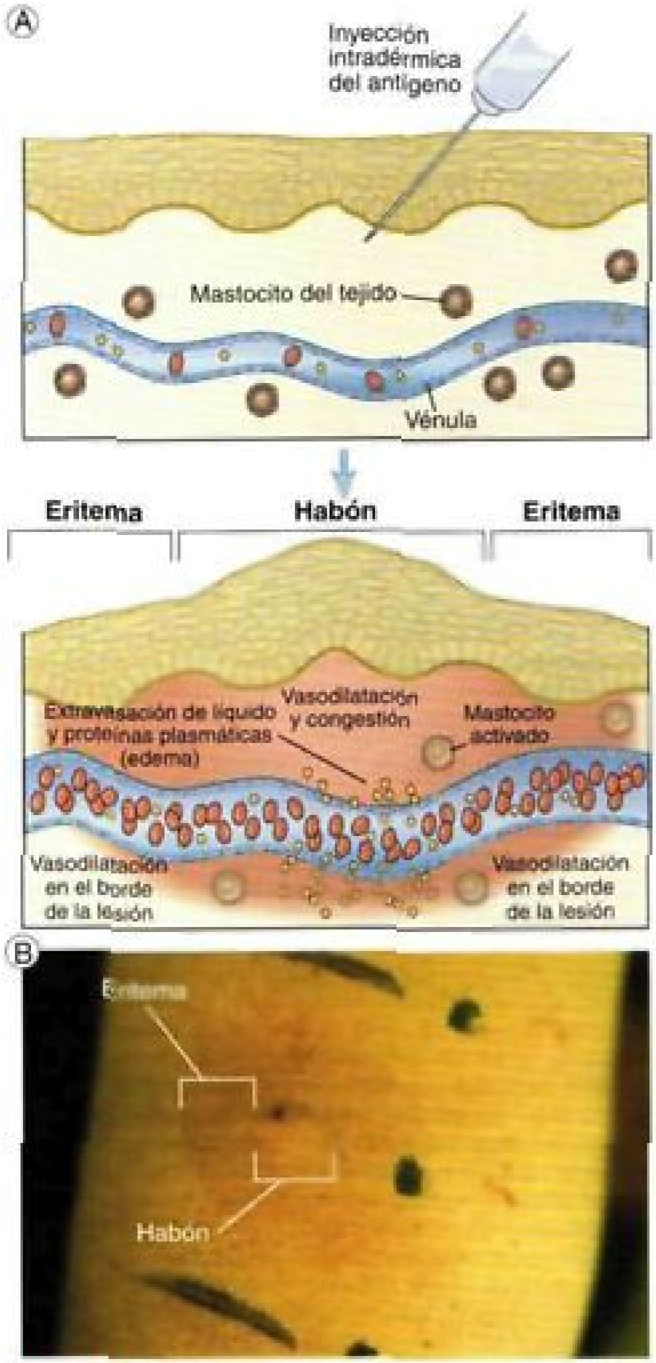

A
Inyección intradérmica del antígeno
Mastocito del tejido
Vénula
Eritema
Habón
Eritema
Extravasación de líquido y proteínas plasmáticas (edema)
Vasodilatación y congestión
Mastocito activado
Vasodilatación en el borde de la lesión
Vasodilatación en el borde de la lesión
B
Eritema
Habón

FIGURA 19-8 Reacción cutánea con habones y eritema. A. En respuesta a la liberación de mediadores estimulada por un antígeno a partir de los mastocitos, los vasos sanguíneos locales primero se dilatan y después dejan escapar líquido y macromoléculas, que producen enrojecimiento y tumefacción local (un habón). La dilatación posterior de los vasos en los bordes de la tumefacción da lugar a la imagen de un halo rojo (eritema). **B.** Fotografía de una reacción con formación de un habón y eritema típico en la piel en respuesta a la inyección de un alérgeno. (Por cortesía del Dr. James D. Faix, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.)

como eotaxina; esto explica que los dos tipos de células sean atraídos hacia los lugares donde se producen estas sustancias. La reacción tardía difiere de las reacciones de hipersensibilidad retardada en que, en estas últimas, las células más habituales son los macrófagos y los linfocitos T_H1.

La reacción tardía puede ocurrir sin una reacción de hipersensibilidad inmediata previa identificable. El asma bronquial y el eccema son enfermedades en que existe una inflamación crónica con acumulación de eosinófilos y linfocitos T_H2, pero sin las alteraciones vasculares características de la respuesta de habones y eritema. En estos casos, las citocinas que inducen la reacción tardía crónica proceden de los linfocitos T_H2.

PREDISPOSICIÓN GÉNICA A LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

La tendencia a producir IgE depende de la herencia de varios genes. A menudo, las concentraciones excesivamente altas de IgE y la atopia asociada se concentran en familias. Los estudios familiares demuestran una clara transmisión autosómica de la atopia, aunque es probable que el patrón de herencia completo sea multigénico. Dentro de la misma familia, el órgano diana de la enfermedad atópica es variable, de modo que distintos miembros de la familia pueden manifestar polinosis, asma o eccema en grados variables. No obstante, todos ellos tienen concentraciones plasmáticas de IgE superiores a la media.

Los análisis de ligamiento en todo el genoma para detectar *locus* de predisposición genética a la atopia o al asma han identificado varias regiones cromosómicas de importancia en la enfermedad alérgica (tabla 19-4). Cada uno de estos *locus* puede contener varios genes con posible importancia en relación con las enfermedades. Algunos de los genes de estos *locus* pueden regular las respuestas de los linfocitos T_H2 y la síntesis de IgE. Otros genes pueden tener influencias específicas de tejido, como la reestructuración de las vías respiratorias en el pulmón asmático. Uno de estos *locus* de predisposición se encuentra en el cromosoma 5q, cerca del lugar del grupo de genes que codifican las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 y el receptor de IL-4. Esta región tiene un gran interés a causa de la conexión existente entre varios de los genes allí localizados y los mecanismos de regulación de la IgE y de crecimiento y diferenciación de los eosinófilos y mastocitos. Además, la región cromosómica homóloga del ratón se relacionó con una tendencia a la diferenciación T_H2 de los linfocitos T $CD4^+$ de algunas cepas endogámicas en respuesta a determinados antígenos proteínicos modelo. Entre los genes de este grupo, los polimorfismos del gen de la IL-3 parecen tener las asociaciones más intensas con el asma. La tendencia a sintetizar anticuerpos IgE frente a algunos antígenos (aunque no todos), como el polen de ambrosía, puede estar relacionada con determinados alelos del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase II. Esta asociación puede ser un ejemplo del efecto de un «gen de respuesta inmunitaria» (gen *Ir*), por el que las personas atópicas heredan los alelos del CPH de la clase II que pueden unirse a los epítopos dominantes de algunos alérgenos y presentarlos (véase capítulo 4). Se ha mostrado que otras diversas regiones cromosómicas se asocian a concentraciones séricas elevadas de IgE, atopia y asma. Además de estos estudios de ligamiento, mediante clonación posicional se han identificado genes individuales asociados al asma. Estos genes son *ADAM33*, *DPP10* y *PHF11* (véase tabla 19-4). Aunque hay asociaciones muy significativas entre los polimorfismos de estos genes y el asma, todavía no se conoce el mecanismo por el que los productos de estos genes contribuyen a la enfermedad.

Tabla 19-4. Ejemplos de localizaciones cromosómicas y genes asociados a la atopia y el asma

Localización cromosómica	Genes candidatos	Posible función de los productos génicos en la enfermedad
5q	Grupo de los genes de las citocinas (IL-4, IL-5, IL-13), CD14, receptor adrenérgico β_2	IL-4 e IL-13 favorecen el cambio a IgE, IL-5 favorece el crecimiento y la activación de los eosinófilos; CD14 es un componente del receptor del LPS que, mediante su interacción con RTT4, puede influir en el equilibrio entre las respuestas de los linfocitos T_H1 y T_H2 a los antígenos; el receptor adrenérgico β_2 regula la contracción del músculo liso bronquial
6p	CPH de clase II	Algunos alelos pueden regular las *respuestas de los linfocitos T a los alérgenos*
11q	Cadena β de FcεRI	Media la activación de los mastocitos
12q	Factor de células progenitoras, interferón-γ, STAT6	El factor de las células progenitoras regula el crecimiento y la diferenciación de los mastocitos; el interferón-γ se opone a las acciones de la IL-4; STAT6 media la transducción de señales por la IL-4
16	Cadena α del receptor de la IL-4	Subunidad de los receptores de la IL-4 y de la IL-13
20p	*ADAM33*	Metaloproteinasa que participa en la reestructuración de las vías respiratorias
2q	*DPP10*	Peptidasa que puede regular la actividad de quimiocinas y citocinas
13q	*PHF11*	Regulador de la transcripción que participa en la expansión clonal de los linfocitos B y en la expresión de las Ig

Abreviaturas: FcεRI, receptor de Fcε de tipo I; IL-4, interleucina-4; LPS, lipopolisacáridos.

Algunos genes cuyos productos regulan la respuesta inmunitaria innata frente a las infecciones están asociados a la alergia y el asma. Entre ellos se encuentran CD14, un componente del receptor de los lipopolisacáridos, y Tim-1, una proteína que probablemente influya en la diferenciación de los linfocitos T cooperadores.

Las respuestas inmunitarias intensas frente a las infecciones favorecen generalmente el desarrollo de respuestas de linfocitos T_H1, e inhiben las respuestas de los linfocitos T_H2 (véase capítulo 13). Por tanto, los polimorfismos o las mutaciones de los genes que dan lugar a una disminución de las respuestas inmunitarias innatas frente a microorganismos frecuentes pueden aumentar el riesgo de presentar atopia.

ENFERMEDADES ALÉRGICAS HUMANAS: PATOGENIA Y TRATAMIENTO

La desgranulación de los mastocitos es un componente central de todas las enfermedades alérgicas, de modo que sus manifestaciones clínicas y anatomopatológicas dependen de los tejidos en que los mediadores de los mastocitos ejercen sus efectos y de la cronicidad del proceso inflamatorio resultante. Las personas afectadas pueden presentar una o varias manifestaciones de atopia. Las formas más frecuentes de enfermedad atópica son la rinitis alérgica (polinosis), el asma bronquial, la dermatitis atópica (eccema) y las alergias alimentarias. Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de las reacciones alérgicas varían según las localizaciones anatómicas de la reacción por distintas razones. El lugar de contacto con el alérgeno determina los órganos o tejidos implicados. Por ejemplo, los antígenos inhalados producen rinitis o asma, los ingeridos suelen causar vómitos o diarrea y los inyectados provocan efectos circulatorios sistémicos. La gravedad de las manifestaciones depende de las concentraciones de mastocitos en los distintos órganos diana. Estas células son muy abundantes en la piel y en las mucosas de los aparatos respiratorio y digestivo, por lo que estos tejidos son los que sufren la mayor parte de las lesiones en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. El fenotipo de los mastocitos locales puede influir en las características de la reacción de hipersensibilidad inmediata. Por ejemplo, los mastocitos del tejido conjuntivo, que poseen grandes cantidades de histamina, son los responsables de las reacciones urticariales en la piel. En la sección siguiente se estudiarán las características más importantes de las enfermedades alérgicas en distintos tejidos.

Anafilaxia sistémica

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad inmediata sistémica que se caracteriza por edema en muchos tejidos y un descenso de la tensión arterial debido a vasodilata-

ción. Estos efectos suelen ser consecuencia de la presencia sistémica de un antígeno que se ha introducido mediante inyección, una picadura de insecto o absorción a través de una superficie epitelial como la piel o la mucosa digestiva. El alérgeno activa los mastocitos de muchos tejidos, provocando una liberación de mediadores que acceden a los lechos vasculares de todo el organismo. La disminución del tono vascular y la extravasación del plasma provocadas por los mediadores liberados pueden causar una reducción de la presión arterial o *shock*, denominado *shock* anafiláctico, a menudo mortal. Los efectos cardiovasculares se acompañan de una constricción de las vías respiratorias superior e inferior, hipersensibilidad intestinal, vertido de moco hacia las luces del intestino y el árbol respiratorio y lesiones urticariales (habones) cutáneas. No se sabe por qué los mediadores de los mastocitos son los más importantes en el *shock* anafiláctico. El pilar fundamental del tratamiento consiste en la administración de epinefrina sistémica, que puede salvar la vida del paciente invirtiendo los efectos broncoconstrictores y vasodilatadores de los distintos mediadores de los mastocitos. La epinefrina mejora también el gasto cardiaco y la supervivencia amenazada por el colapso circulatorio. Los antihistamínicos también pueden ser beneficiosos en la anafilaxia, lo que indica que la histamina interviene en esta reacción. En algunos modelos animales, los antagonistas del receptor de PAF proporcionan una protección parcial.

Asma bronquial

El asma es una enfermedad inflamatoria producida por una hipersensibilidad inmediata repetida** y **por reacciones tardías pulmonares que dan lugar a la tríada clinocohistológica de obstrucción intermitente y reversible de la vía respiratoria, inflamación bronquial crónica con eosinófilos e hipertrofia de las células musculares lisas bronquiales con hiperreactividad a los broncoconstrictores (figura 19-9). Los pacientes experimentan crisis de broncoconstricción con aumento de la producción de un moco espeso que provoca obstrucción bronquial y agrava la dificultad respiratoria. El asma coexiste a menudo con bronquitis o enfisema y la combinación de estas enfermedades puede causar una gran destrucción hística. El asma afecta a unos 10 millones de personas en EE. UU. y su frecuencia ha aumentado de manera significativa en los últimos años. Su prevalencia es similar a la de otros países industrializados, mientras que en las áreas menos desarrolladas del mundo puede ser menor. Una posible explicación del aumento de la incidencia de asma y de otras enfermedades atópicas en los países industrializados es que la frecuencia de las infecciones en estos países es menor en general. Como ya se ha señalado, las respuestas inmunitarias innatas asociadas a la mayoría de las infecciones favorecen las respuestas de los linfocitos T_H1 y suprimen las de los linfocitos T_H2, que son necesarias para la aparición de atopia. Diversos datos epidemiológicos son compatibles con la idea de que la reducción de las infecciones da lugar a un aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas. Esta idea ha recibido el atractivo nombre de *hipótesis de la higiene*.

Alrededor del 70% de los casos de asma se debe a una hipersensibilidad inmediata mediada por IgE. En el 30% restante, la enfermedad puede no asociarse a atopia y son ciertos estímulos no inmunitarios, como diversos fármacos, el frío o el ejercicio, los que la desencadenan. Sin embargo, en los asmáticos no atópicos, el proceso fisiopatológico de constricción de la vía respiratoria es similar, lo que indica que pueden existir otros mecanismos alternativos de desgranulación de los mastocitos (p. ej., síntesis local de neurotransmisores).

La secuencia fisiopatológica del asma atópica se inicia con la activación de los mastocitos en respuesta al alérgeno que se une a la IgE, así como por la reacción de linfocitos T_H2 frente a ese alérgeno (figura 19-10). Las citocinas producidas por los mastocitos y los linfocitos T atraen a eosinófilos, basófilos y más linfocitos T_H2. En esta enfermedad, la inflamación crónica puede continuar sin necesidad de activación de los mastocitos. Parece que la hipertrofia e hiperreactividad del músculo liso se deben a mediadores y citocinas sintetizados por los leucocitos. Los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos producen mediadores que provocan una contracción del músculo liso de la vía respiratoria. Los mediadores broncoconstrictores más importantes son LTC_4, los productos de su degradación LTD_4 y LTE_4, y PAF. En experimentos clínicos, los antagonistas de la síntesis de LTC_4 o los antagonistas del receptor de los leucotrienos evitan la constricción de la vía respiratoria desencadenada por los alérgenos. El aumento de la secreción de moco se debe a la acción de las citocinas, sobre todo *IL-13*, sobre las células epiteliales bronquiales.

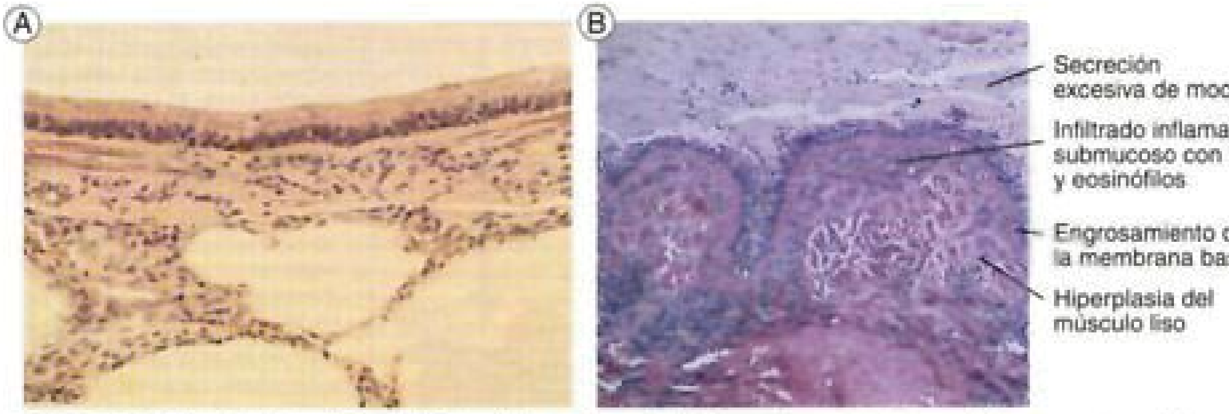

A
B
Secreción excesiva de moco
Infiltrado inflamatorio submucoso con linfocitos y eosinófilos
Engrosamiento de la membrana basal
Hiperplasia del músculo liso

FIGURA 19-9 Características histopatológicas del asma bronquial. El asma bronquial atópica se debe a reacciones de hipersensibilidad inmediata repetidas en los pulmones con reacciones tardías. En **A** se muestra un corte transversal de un bronquio normal y en **B** el de un bronquio de un paciente con asma. El bronquio enfermo muestra una producción excesiva de moco, muchas células inflamatorias en la submucosa (entre ellas, eosinófilos) e hipertrofia del músculo liso. (Por cortesía del Dr. James D. Faix, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.)

El tratamiento actual del asma tiene dos objetivos fundamentales: prevención y regresión de la inflamación y relajación del músculo liso de la vía respiratoria. En los últimos años, la balanza se ha desviado hacia los antiinflamatorios como modo fundamental de tratamiento. Actualmente se *utilizan varias clases de fármacos para tratar el asma.* Los corticoesteroides bloquean la síntesis de citocinas inflamatorias. Cromoglicato sódico parece antagonizar la síntesis de mediadores inducida por la IgE. Ambos tipos de fármacos pueden emplearse de manera profiláctica en inhalación. Los corticoesteroides también pueden administrarse por vía general para reducir la inflamación, sobre todo cuando se desencadena una crisis. Los inhibidores de los leucotrienos bloquean la unión de los leucotrienos broncoconstrictores a las células musculares lisas de las vías respiratorias. Los anticuerpos monoclonales anti-IgE humanizados son un tratamiento autorizado recientemente que reduce de forma eficaz la concentración sérica de IgE en los pacientes. Dado que la histamina es poco importante en lo que se refiere a la constricción de la vía respiratoria, los antihistamínicos (antagonistas del receptor H_1) no son útiles en esta enfermedad. De hecho, debido a que muchos antihistamínicos también son anticolinérgicos, pueden agravar la obstrucción de la vía respiratoria, ya que espesan las secreciones mucosas.

La relajación del músculo liso bronquial se logra elevando las *concentraciones intracelulares de AMPc en las células* musculares lisas, lo que inhibe su contracción. Los fármacos más importantes son los activadores de la adenilato ciclasa, como adrenalina y fármacos adrenérgicos β_2 relacionados. Teofilina es un antiasmático de uso habitual que inhibe las enzimas fosfodiesterasas que degradan el AMPc. Sin embargo, teofilina también puede tener efectos antiinflamatorios no relacionados con su efecto sobre la relajación de las células musculares lisas, y que contribuyen a su eficacia.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata en las vías respiratorias superiores, el aparato digestivo y la piel

La **rinitis alérgica,** también denominada fiebre del heno, es quizá la enfermedad alérgica más frecuente, y se debe a una reacción de hipersensibilidad inmediata en las vías respiratorias superiores ante alérgenos habituales tales como el polen o los ácaros del polvo doméstico, cuando se inhalan. Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas consisten en edema de la mucosa, infiltración leucocítica con abundantes eosinófilos, secreción de moco, tos, estornudos y dificultad respiratoria. A menudo se asocia a conjuntivitis alérgica con prurito ocular. Los pacientes que sufren episodios repetidos de rinitis alérgica pueden presentar prominencias de la mucosa nasal denominadas pólipos nasales, que son ricos en líquido de edema y eosinófilos. Los fármacos más utilizados para tratar la rinitis alérgica son los antihistamínicos.

Las **alergias alimentarias** son reacciones de hipersensibilidad *inmediata frente a alimentos ingeridos que provocan* la liberación de mediadores a partir de los mastocitos de la mucosa y submucosa intestinales. Las manifestaciones clínicas consisten en un aumento del peristaltismo y de la

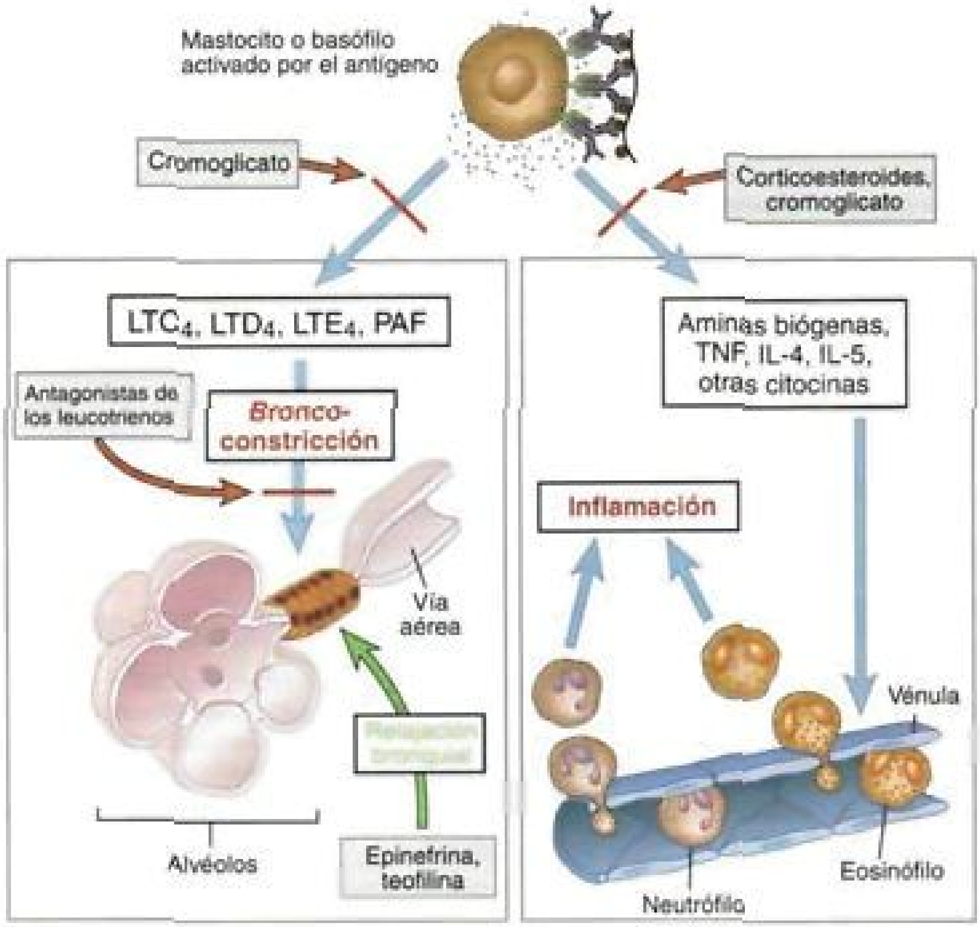

Mastocito o basófilo activado por el antígeno
Cromoglicato
Corticoesteroides, cromoglicato
LTC4, LTD4, LTE4, PAF
Antagonistas de los leucotrienos
Bronco-constricción
Vía aérea
Relajación bronquial
Alvéolos
Epinefrina, teofilina
Aminas biógenas, TNF, IL-4, IL-5, otras citocinas
Inflamación
Vénula
Eosinófilo
Neutrófilo

FIGURA 19-10 Mediadores y tratamiento del asma. Los leucotrienos y el factor activador de las *plaquetas (PAF) sintetizados por los* mastocitos parecen los mediadores principales de la broncoconstricción aguda. El tratamiento pretende reducir la activación de los mastocitos mediante inhibidores, como cromoglicato, y contrarrestar las acciones mediadas por el músculo liso bronquial con broncodilatadores, como epinefrina y teofilina. Estos fármacos también inhiben la activación de los mastocitos. Parece que las citocinas liberadas por los mastocitos son los mediadores más importantes del mantenimiento de la inflamación de la vía respiratoria, que es un ejemplo de reacción tardía; los corticoesteroides se utilizan para inhibir la síntesis de citocinas. Las citocinas también son sintetizadas por los linfocitos T_H2 (no se muestra).

secreción de líquidos por las células del revestimiento intestinal, con vómitos y diarrea. En las reacciones alérgicas a los alimentos es frecuente también la urticaria y en ocasiones puede aparecer una anafilaxia sistémica. Se han descrito reacciones alérgicas frente a muchos tipos distintos de alimentos, aunque las más frecuentes son las debidas a frutos secos y marisco. Los pacientes pueden ser tan sensibles a estos alérgenos como para presentar reacciones sistémicas graves en respuesta a cantidades minúsculas del alérgeno introducidas de forma accidental durante la preparación de los alimentos.

Las reacciones alérgicas cutáneas se manifiestan como **urticaria** y **eccema.** La urticaria, que en esencia es una reacción de habones y eritema aguda inducida por mediadores de los mastocitos, aparece en respuesta a un contacto directo con el alérgeno o cuando este penetra en la circulación a través del aparato digestivo o por inyección. Como la reacción depende en gran medida de la histamina, los antihistamínicos (antagonistas del receptor H_1) pueden bloquearla casi por completo. La urticaria puede persistir varias horas, probablemente debido a la permanencia del antígeno en el plasma. El eccema crónico es una enfermedad cutánea frecuente que puede deberse a una reacción tardía de la piel frente a un alérgeno. En la reacción tardía cutánea, TNF, IL-4 y otras citocinas probablemente secretadas por linfocitos T_H2 y mastocitos actúan sobre las células endoteliales de las vénulas favoreciendo la inflamación. Como cabría esperar en una respuesta mediada por citocinas, los antihistamínicos no inhiben la reacción inflamatoria tardía, que sí puede combatirse con corticoesteroides, ya que estos inhiben la síntesis de citocinas.

Inmunoterapia de las enfermedades alérgicas

Además de administrar un tratamiento dirigido a combatir las consecuencias de la hipersensibilidad inmediata, los inmunólogos clínicos intentan a menudo limitar la aparición de reacciones alérgicas con medidas encaminadas a reducir la cantidad de IgE existente en el paciente. Para disminuir la síntesis de IgE específica se han diseñado varios protocolos empíricos. En uno de ellos, denominado **desensibilización,** se administran de forma repetida cantidades pequeñas del antígeno por vía subcutánea. Este tratamiento hace que disminuyan las concentraciones de IgE específica y, al mismo tiempo, que asciendan los títulos de IgG, lo que quizá contribuya a una mayor inhibición de la síntesis de IgE a través de la neutralización del antígeno y por retroalimentación por el anticuerpo (véase capítulo 10). También es posible que la desensibilización actúe induciendo una tolerancia específica en los linfocitos T o cambiando el fenotipo predominante de linfocitos T específicos para el antígeno, haciendo que los T_H2 se conviertan en T_H1; sin embargo, los datos que respaldan estas distintas hipótesis son escasos. Los efectos beneficiosos de la desensibilización pueden aparecer en horas, mucho antes de que disminuyan las concentraciones de IgE. Aunque se desconoce su mecanismo preciso, este tipo de tratamiento es útil para evitar las respuestas anafilácticas agudas a antígenos proteínicos (p. ej., veneno de insectos) o a fármacos esenciales (p. ej., penicilina). Su eficacia es más variable en los cuadros atópicos crónicos, como la polinosis o el asma.

Otros métodos con los que se ha intentado reducir las concentraciones de IgE son la administración sistémica de anticuerpos anti-IgE monoclonales humanizados.

FUNCIÓN PROTECTORA DE LAS REACCIONES INMUNITARIAS EN LAS QUE INTERVIENEN IGE Y MASTOCITOS

Aunque gran parte de nuestros conocimientos sobre las respuestas en las que intervienen los mastocitos y los basófilos procede del estudio de la hipersensibilidad o las enfermedades, resulta lógico admitir que el desarrollo evolutivo de estas respuestas se debe a que poseen funciones protectoras. De hecho, ciertas pruebas demuestran que las respuestas mediadas por IgE y mastocitos son importantes en la defensa frente a determinados tipos de infección.

Una función protectora importante de las reacciones inmunitarias iniciadas por IgE es la erradicación de parásitos. La eliminación por los eosinófilos de los helmintos recubiertos por IgE mediante el proceso de CCDA es un sistema de defensa eficaz frente a estos organismos. Las actividades de IL-4, IL-5 e IL-13 en la síntesis de IgE y la activación de los eosinófilos contribuyen a la defensa coordinada frente a los helmintos. También se ha propuesto que la activación de los mastocitos dependiente de IgE en el aparato digestivo estimula la expulsión de parásitos gracias al aumento del peristaltismo y a la mayor producción de moco. Algunos estudios en ratones han destacado los efectos beneficiosos de la IgE y los mastocitos.

- Los ratones tratados con anticuerpos anti-IL-4 y los ratones que carecen del gen de IL-4 no producen IgE y parecen menos resistentes que los animales normales a algunas infecciones helmínticas. Los ratones con deficiencia de IL-5 e incapacidad para activar los eosinófilos también son más sensibles a algunos helmintos.
- Los ratones con una deficiencia génica de mastocitos son más sensibles a las infecciones por las larvas de garrapatas; además, la transferencia adoptiva de IgE específica y de mastocitos les proporciona inmunidad (lo que no sucede cuando sólo se administra uno de estos componentes). Las larvas se erradican mediante una reacción tardía.

Los mastocitos desempeñan una función protectora importante como parte de la respuesta inmunitaria innata frente a las infecciones bacterianas. Los estudios en ratones indican que los mastocitos pueden activarse en infecciones bacterianas agudas a través de mecanismos independientes de IgE y que los mediadores así liberados son esenciales para la eliminación de la infección.

- Los ratones con deficiencia de mastocitos tienen más dificultades para eliminar las infecciones bacterianas agudas del peritoneo y sus probabilidades de morir por esta causa son mayores que en los ratones normales. La función protectora de los mastocitos en estos casos está mediada por TNF mediante la llegada, estimulada por este factor, de neutrófilos al peritoneo, en especial por una reacción tardía. No se conocen los mecanismos que inducen la activación de los mastocitos durante las respuestas inmunitarias innatas frente a las infecciones bacterianas, pero es posible que exista una activación del complemento con liberación de C5a, lo que desencadenaría de forma directa su desgranulación. La vía alternativa del complemento puede activarse directamente por productos microbianos. También es posible que los anticuerpos naturales producidos por los linfocitos B B-1 y que reconocen a los microbios patógenos habituales activen la vía clásica del complemento.

Se ha mostrado que las proteasas sintetizadas por los mastocitos destruyen los venenos de algunas serpientes e insectos en ratones. Esta es una forma poco habitual de «inmunidad innata» frente a un encuentro potencialmente mortal con organismos no microbianos.

RESUMEN

- La hipersensibilidad inmediata es una reacción inmunitaria desencadenada por un antígeno que se une a IgE fijada previamente a un mastocito, lo que induce en este la liberación de mediadores de la inflamación.

- Los pasos en el desarrollo de la hipersensibilidad inmediata consisten en la exposición a un antígeno (alérgeno) que estimula respuestas T_H2 y la síntesis de IgE, la unión de IgE a los receptores de Fcε de los mastocitos, el entrecruzamiento de la IgE y los receptores de Fcε por acción de los alérgenos, la activación de los mastocitos y la liberación de mediadores.

- Las personas propensas a las reacciones de hipersensibilidad inmediata reciben el nombre de atópicas y a menudo tienen una mayor cantidad de IgE en la sangre y más receptores del Fc específicos para IgE por mastocito que las personas no atópicas. La exposición al antígeno y las citocinas de T_H2, en especial IL-4, estimulan la síntesis de IgE.

- Los mastocitos derivan de la médula ósea y maduran en los tejidos. Expresan receptores de afinidad alta por la IgE (FcεRI) y contienen gránulos citoplásmicos en los que se almacenan varios mediadores de la inflamación. Las distintas subpoblaciones de mastocitos, como los de las mucosas y del tejido conjuntivo, pueden producir diferentes mediadores. Los basófilos son un tipo de granulocitos circulantes que expresan receptores de Fcε de afinidad alta y que poseen gránulos con un contenido similar al de los mastocitos.

- Los eosinófilos son una clase especial de granulocitos; las quimiocinas y la IL-4 los atraen hacia focos de inflamación, donde son activados por la IL-5. Los eosinófilos son las células efectoras que participan en la destrucción de los parásitos. En las reacciones alérgicas, los eosinófilos contribuyen a la lesión del tejido.

- Cuando el antígeno se une a IgE en la superficie de los mastocitos y los basófilos, se entrecruzan los receptores de Fcε de afinidad alta, lo que provoca la activación de segundos mensajeros intracelulares, con la consiguiente liberación de gránulos y una nueva síntesis de mediadores. Los mastocitos y basófilos activados producen tres clases importantes de mediadores: aminas biógenas como histamina, mediadores lipídicos como prostaglandinas, leucotrienos y PAF, y citocinas como TNF, IL-4 e IL-5.

- Las aminas biógenas y los mediadores lipídicos producen las reacciones vasculares y musculares lisas rápidas de la hipersensibilidad inmediata, tales como aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación y broncoconstricción. Las citocinas intervienen en la reacción tardía.

- Los distintos órganos manifiestan diversas formas de hipersensibilidad inmediata en las que intervienen mediadores y células diana diferentes. Cualquier alérgeno puede causar una reacción sistémica denominada *shock* anafiláctico. El asma es una manifestación de hipersensibilidad inmediata y de reacciones tardías en el pulmón. La rinitis alérgica (polinosis) es la enfermedad alérgica más frecuente de las vías respiratorias superiores. Los alérgenos alimentarios pueden producir diarrea y vómitos. En la piel, la hipersensibilidad inmediata se manifiesta con habones y eritema, y las reacciones tardías pueden hacerlo con un eccema crónico.

- El objetivo del tratamiento farmacológico consiste en inhibir la síntesis de mediadores por los mastocitos y bloquear o contrarrestar los efectos de los mediadores liberados en los órganos diana. La inmunoterapia pretende impedir o reducir las respuestas de linfocitos T_H2 frente a alérgenos específicos y la producción de IgE.

- Las reacciones de hipersensibilidad inmediata proporcionan protección frente a las infecciones helmínticas, ya que estimulan la CCDA mediada por los eosinófilos y la IgE. Además, los mastocitos pueden ejercer funciones importantes en las respuestas inmunitarias innatas frente a las infecciones bacterianas.

Bibliografía seleccionada

Blank U, and J Rivera. The ins and outs of IgE-dependent mast-cell exocytosis. Trends in Immunology 25:266–273, 2004.

Bufford JD, and JE Gern. The hygiene hypothesis revisited. Immunology and Allergy Clinics of North America 25:247–262, v–vi, 2005.

Cohn L, JA Elias, and GL Chupp. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. Annual Review of Immunology 22:789–815, 2004.

Galli SJ, J Kalesnikoff, MA Grimbaldeston, AM Piliponsky, CMM Williams, and M Tsai. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. Annual Review of Immunology 23:749–786, 2005.

Geha RS, HH Jabara, and SR Brodeur. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. Nature Reviews Immunology 3:721–732, 2003.

Gilfillan AM, and C Tkaczyk. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. Nature Reviews Immunology 6:218–230, 2006.

Gould HJ, BJ Sutton, AJ Beavil, RL Beavil, N McCloskey, HA Coker, D Fear, and L Smurthwaite. The biology of IgE and the basis of allergic diseases. Annual Review of Immunology 21:579–628, 2003.

Herrick CA, and K Bottomly. To respond or not to respond: T cells in allergic asthma. Nature Reviews Immunology 3:405–412, 2003.

Kawakami T, and SJ Galli. Regulation of mast cell and basophil function and survival by IgE. Nature Reviews Immunology 2:773–786, 2002.

Kay AB. Allergy and allergic diseases. New England Journal of Medicine 344:30–37, 109–113, 2001.

Lambrecth BN, and H Hammad. Taking our breath away: dendritic cells in the pathogenesis of asthma. Nature Reviews Immunology 3:994–1003, 2003.

Maddox L, and DA Schwartz. The pathophysiology of asthma. Annual Review of Medicine 53:477–498, 2002.

Nadler MJ, SA Matthews, H Turner, and J-P Kinet. Signal transduction by the high affinity immunoglobulin E receptor FcεRI: coupling form to function. Advances in Immunology 76:325–355, 2000.

Ono SJ. Molecular genetics of allergic diseases. Annual Review of Immunology 18:347–365, 2000.

Piccinni MP, E Maggi, and S Romagnani. Environmental factors favoring the allergen-specific Th2 response in allergic subjects. Annals of the New York Academy of Sciences 917:844–852, 2000.

Robinson DS, AB Kay, and AJ Wardlaw. Eosinophils. Clinical Allergy and Immunology 16:43–75, 2002.

Rothenberg ME, and SP Hogan. The Eosinophil. Annual Review of Immunology 24:147–174, 2006.

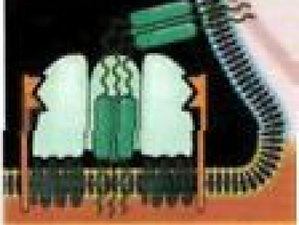
Siraganian RP. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. Current Opinion in Immunology 15:639–646, 2003.

Wedemeyer J, M Tsai, and SJ Galli. Roles of mast cells and basophils in innate and acquired immunity. Current Opinion in Immunology 12:624–631, 2000.

Wills-Karp M, and SL Ewart. Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified. Nature Reviews Genetics 5:376–387, 2004.

Wurtzburg BA, and TS Jardetzky. Structural insights into the interactions between IgE and its high affinity receptor FcεRI. Molecular Immunology 38:1063–1072, 2001.

Capítulo 20



INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS

Características generales de las inmunodeficiencias, 463

Inmunodeficiencias congénitas (primarias), 464
- Defectos de la inmunidad innata, 465
- Inmunodeficiencias combinadas graves, 467
- Deficiencias humorales: defectos del desarrollo y la activación de los linfocitos B, 470
- Defectos de la activación y la función de los linfocitos T, 473
- Trastornos multisistémicos con inmunodeficiencia: ataxia telangiectasia, 475
- Tratamientos de las inmunodeficiencias congénitas, 475

Inmunodeficiencias adquiridas (secundarias), 475

Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 476
- Características moleculares y biológicas del VIH, 477
- Patogenia de la infección por el VIH y el sida, 481
- Características clínicas de la enfermedad por el VIH, 484
- Respuestas inmunitarias frente al VIH, 485
- Tratamiento y prevención del sida y obtención de vacunas, 486

Resumen, 487

La integridad del sistema inmunitario es esencial para las defensas frente a los microorganismos infecciosos y sus productos tóxicos y, por tanto, para la supervivencia de los individuos. Los defectos de uno o más componentes del sistema inmunitario pueden producir trastornos graves y con frecuencia mortales, que de forma conjunta se denominan inmunodeficiencias. Estas enfermedades se clasifican en general en dos grupos. Las **inmunodeficiencias congénitas o primarias** son defectos génicos que dan lugar a un aumento de la predisposición a padecer infecciones y que con frecuencia se manifiestan precozmente, durante la lactancia o la infancia, aunque a veces se detectan clínicamente en fases posteriores de la vida. Se estima que en EE. UU. aproximadamente 1 de cada 500 personas nace con un defecto de algún componente del sistema inmunitario, aunque sólo una pequeña proporción tiene una alteración suficientemente grave para presentar complicaciones potencialmente mortales. Las **inmunodeficiencias adquiridas o secundarias** aparecen como consecuencia de malnutrición, cáncer diseminado, tratamiento con fármacos inmunodepresores o infección de las células del sistema inmunitario, fundamentalmente por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Este capítulo describe los principales tipos de inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, poniendo énfasis en su patogenia y en los componentes del sistema inmunitario que están afectados en cada una de ellas.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

Antes de comenzar el análisis de las enfermedades individuales, es importante resumir algunas características generales de las inmunodeficiencias.

- ***La principal consecuencia de la inmunodeficiencia es el aumento de la predisposición a padecer infecciones.*** La naturaleza de la infección en un paciente particular depende en gran medida del componente del sistema inmunitario que está defectuoso (tabla 20-1). Los defectos de la inmunidad humoral habitualmente producen un aumento de la predisposición a padecer infecciones por bacterias piógenas, mientras que los defectos de la *inmunidad celular dan lugar a infecciones* por virus y por otros microorganismos intracelulares. Las deficiencias

Tabla 20-1. Características de las inmunodeficiencias que afectan a los linfocitos T y B

Característica	Deficiencia de los linfocitos B	Deficiencia de los linfocitos T
Diagnóstico		
Concentración sérica de IgG	Reducida	Normal o reducida
Reacciones de HSR frente a antígenos comunes	Normales	Reducidas
Morfología de los tejidos linfáticos	Falta o reducción de los folículos y de los centros germinales (zonas de linfocitos B)	Folículos habitualmente normales, puede haber reducción de las regiones corticales parafoliculares (zonas de linfocitos T)
Susceptibilidad a las infecciones	Bacterias piógenas (otitis, neumonía, meningitis, osteomielitis), bacterias y virus entéricos, algunos parásitos	Muchos virus, micobacterias atípicas y otras bacterias intracelulares, hongos

Abreviaturas: HSR, hipersensibilidad retardada.

combinadas de la inmunidad humoral y celular hacen que los pacientes sean proclives a la infección por todos los tipos de microorganismos.

- ***Los pacientes con inmunodeficiencias también son proclives a algunos tipos de cáncer.*** Muchos de estos cánceres parecen estar producidos por virus oncógenos, como el virus de Epstein-Barr (VEB). En las inmunodeficiencias de los linfocitos T se ve la mayoría de las veces un aumento de la incidencia de cáncer, porque los linfocitos T tienen una función importante en la vigilancia frente a los virus oncógenos y los tumores que producen (véase capítulo 17).
- ***La inmunodeficiencia puede deberse a defectos de la maduración o activación de los linfocitos o a defectos de los mecanismos efectores de la inmunidad innata y adaptativa.*** Las inmunodeficiencias son heterogéneas clínica y anatomopatológicamente, en parte porque diferentes enfermedades implican a diferentes componentes del sistema inmunitario.
- Paradójicamente, algunas inmunodeficiencias se asocian a un aumento de la incidencia de autoinmunidad. Se desconoce el mecanismo subyacente de esta asociación; puede reflejar una deficiencia de los linfocitos T reguladores que actúan normalmente manteniendo la autotolerancia.

En este capítulo se describen en primer lugar las inmunodeficiencias congénitas, incluyendo los defectos de las ramas humoral y celular del sistema inmunitario adaptativo, así como los defectos de los componentes del sistema inmunitario innato. Se concluye con un análisis de las inmunodeficiencias adquiridas, poniendo énfasis en el sida.

INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS (PRIMARIAS)

La primera inmunodeficiencia hereditaria que se describió en 1952 fue una enfermedad denominada agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, que afecta a niños varones y que actualmente se sabe que está producida por un defecto de la maduración de los linfocitos B (véase más adelante). Desde entonces se ha descrito un gran número de inmunodeficiencias congénitas diferentes, y actualmente se conoce la base génica de muchos de estos trastornos. Este conocimiento ha llevado a una mayor esperanza en el aporte génico como tratamiento de esas enfermedades.

En diferentes inmunodeficiencias la alteración primaria puede radicar en los componentes del sistema inmunitario innato, en diferentes fases de la maduración de los linfocitos o en las respuestas de los linfocitos maduros a la estimulación antigénica. Las alteraciones hereditarias que afectan a la inmunidad innata generalmente afectan a la vía del complemento o a los fagocitos. Las alteraciones de la maduración de los linfocitos pueden estar producidas por mutaciones de genes que codifican diversas moléculas, como enzimas y factores de transcripción. Estos trastornos hereditarios, con las correspondientes alteraciones dirigidas en ratones, han sido útiles para determinar los mecanismos de la maduración de los linfocitos (véase capítulo 8). Las alteraciones de la maduración y la función de los linfocitos B dan lugar a una síntesis deficiente de anticuerpos y a un aumento de la susceptibilidad a la infección por microorganismos extracelulares, particularmente bacterias encapsuladas. Las inmunodeficiencias de los linfocitos B se diagnostican por una reducción de la concentración de inmunoglobulinas (Ig) séricas, una respuesta humoral deficitaria frente a la vacunación y, en algunos casos, una reducción del número de linfocitos B en la circulación o en los tejidos linfáticos o la ausencia de células plasmáticas en los tejidos (véase tabla 20-1). Las alteraciones de la maduración y la función de los linfocitos T dan lugar a defectos de la inmunidad celular y a un aumento de la incidencia de infecciones por microorganismos intracelulares. Las deficiencias de los linfocitos T cooperadores también pueden dar lugar a una reducción de la síntesis de anticuerpos. Las inmunodeficiencias primarias de los linfocitos T se diagnostican por la reducción del número de linfocitos T en la sangre periférica, por respuestas proliferativas bajas de los linfocitos sanguíneos a los activadores policlonales de los linfocitos T (como la fitohemaglutinina) y por reacciones de hipersensibilidad retardada (HSR) cutánea deficientes ante antígenos microbianos ubicuos, como los antígenos de *Candida*. En los siguientes apartados se describen las inmunodeficiencias producidas por mutaciones hereditarias de los genes que codifican componentes del sistema inmunitario innato o de genes necesarios para la maduración y la activación de los linfocitos. Se concluye con un breve análisis de las estrategias terapéuticas para estas enfermedades.

Defectos de la inmunidad innata

La inmunidad innata constituye la primera línea defensiva *frente a los microorganismos infecciosos. Dos mediadores* importantes de la inmunidad innata son los fagocitos y el complemento, y ambos participan también en las fases efectoras de la inmunidad adaptativa. Por tanto, los trastornos congénitos de los fagocitos y del sistema del complemento producen infecciones recurrentes. Las deficiencias del complemento se han descrito en el capítulo 14 (véase cuadro 14-2). Típicamente se manifiestan por infecciones bacterianas recurrentes, particularmente por el género *Neisseria*, y con frecuencia también contribuyen a la tendencia a los trastornos autoinmunitarios, particularmente el lupus eritematoso sistémico. Se han descrito deficiencias en las vías clásica y alternativa del complemento, así como en la vía de la lectina. La lectina de unión a manosa (MBL) está ausente en una elevada proporción de los individuos (hasta el 5% en algunos estudios) y, aunque algunos pacientes deficitarios en MBL tienen infecciones recurrentes, la mayoría están asintomáticos.

*En este apartado del capítulo se analizan algunos ejem*plos de trastornos congénitos de los fagocitos (tabla 20-2).

Defectos de las actividades microbicidas de los fagocitos: enfermedad granulomatosa crónica

La **enfermedad granulomatosa crónica** (EGC) es una enfermedad infrecuente que se ha estimado que afecta a aproximadamente 1 de cada 1 millón de personas en EE. UU. Aproximadamente dos tercios de los casos muestran un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, y el resto son recesivos *autosómicos. La EGC está producida por mutaciones de* los componentes del complejo de la enzima oxidasa del fagocito (phox). La forma ligada al cromosoma X más frecuente de la enfermedad está producida por una mutación del gen que codifica la subunidad α de 91 kD del citocromo b_{558}, una proteína integral de la membrana también conocida como phox-91. Esta mutación da lugar a un defecto de la síntesis del anión superóxido, un intermediario reactivo del oxígeno que constituye un importante mecanismo microbicida de los fagocitos (véase capítulo 2). Las mutaciones de otros componentes del complejo phox contribuyen a las variantes recesivas autosómicas de la EGC. Los defectos de la síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno dan lugar a la imposibilidad de destruir los microorganismos fagocitados. La enfermedad se caracteriza por infecciones recurrentes por bacterias y hongos intracelulares productores de catalasa, habitualmente desde la primera infancia. (Muchos de los microorganismos que son particularmente problemáticos en los pacientes con EGC sintetizan catalasa, que destruye el peróxido de hidrógeno microbicida que puede estar producido por los propios microorganismos o por las células del huésped.) Como las infecciones no son controladas por los fagocitos, estimulan respuestas inmunitarias celulares crónicas que dan lugar a la activación de los macrófagos mediada por los linfocitos T y la formación de granulomas formados por macrófagos activados. Es probable que

Tabla 20-2. Trastornos congénitos de la inmunidad innata

Enfermedad	Deficiencias funcionales	Mecanismo del defecto
Enfermedad granulomatosa crónica	Defectos de la síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno por los fagocitos; infecciones recurrentes por bacterias intracelulares y hongos	Mutación de los genes del complejo de la oxidasa del fagocito; phox-91 (subunidad α del citocromo b_{558}) está mutado en la forma ligada al cromosoma X
Deficiencia de la adhesión leucocítica del tipo 1	Defectos de la adhesión y la migración de los leucocitos, asociados a disminución o ausencia de expresión de las integrinas β_2; infecciones recurrentes por bacterias y hongos	Mutaciones del gen que codifica la cadena β (CD18) de las integrinas β_2
Deficiencia de la adhesión leucocítica del tipo 2	Defectos de la adhesión y la migración de los leucocitos, asociados a disminución o ausencia de la expresión de los ligandos leucocíticos para la selectinas E y P endoteliales, lo que produce ausencia de migración de los leucocitos hasta los tejidos; infecciones bacterianas y micóticas recurrentes	Mutaciones del gen que codifica un transportador de GDP-fucosa necesario para la síntesis del componente sialil Lewis de los ligandos de la selectinas E y P
Síndrome de Chédiak-Higashi	Defectos de la fusión de las vesículas y de la función de los lisosomas en neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T citotóxicos y otros muchos tipos celulares; infecciones recurrentes por bacterias piógenas	Mutación de LYST, que da lugar a un defecto de la exocitosis de los gránulos secretores y de la función de los lisosomas
Defectos de la transducción de señales de los receptores de tipo *toll*	Infecciones recurrentes debido a defectos de la transducción de señales de los RTT y de CD40	Las mutaciones de NEMO, IκBα y de IRAK4 alteran la activación de NF-κB distal a los receptores de tipo *toll*

Abreviaturas: IRAK4, cinasa 4 asociada al receptor de la IL-1; LYST, proteína reguladora del tráfico lisosómico; NEMO, modulador esencial de NF-κB.

estos macrófagos activados intenten limitar o eliminar los microorganismos a pesar de los defectos de la síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno. Este aspecto histológico es la base del nombre del trastorno. La enfermedad con frecuencia es mortal, incluso con un tratamiento antibiótico agresivo.

La citocina interferón-γ (IFN-γ) estimula la transcripción del gen *phox- 91* y también estimula otros componentes del complejo enzimático de la oxidasa del fagocito. Por tanto, el IFN-γ estimula la síntesis de superóxido por los neutrófilos normales, así como por los neutrófilos de la EGC, especialmente en los casos en los que el gen *phox-91* está intacto pero su transcripción está reducida. Cuando la síntesis de superóxido por los neutrófilos se ha restaurado hasta aproximadamente el 10% de los valores normales, mejora mucho la resistencia a la infección. El tratamiento con IFN-γ se utiliza actualmente con frecuencia para el tratamiento de la EGC asociado al cromosoma X.

Deficiencias de la adhesión leucocítica

La **deficiencia de la adhesión leucocítica del tipo 1** (DAL-1) es un trastorno recesivo autosómico infrecuente que se caracteriza por infecciones bacterianas y víricas recurrentes y retraso de la curación de las heridas. En estos pacientes la mayoría de las funciones de los leucocitos dependientes de la adhesión son anormales. Estas funciones incluyen la adherencia al endotelio, la agregación y la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis y la citotoxicidad mediada por neutrófilos, linfocitos citolíticos naturales (NK) y linfocitos T. La base molecular del defecto es la ausencia o la deficiencia de la expresión de las integrinas β_2 (heterodímeros de CD18 y de la familia de glucoproteínas CD11) debido a diversas mutaciones del gen de CD18. Las integrinas β_2 incluyen el antígeno asociado a la función leucocítica-1 (LFA-1 o CD11aCD18), Mac-1 (CD11bCD18) y p150,95 (CD11cCD18). Estas proteínas participan en la adhesión de los leucocitos a otras células, sobre todo las células endoteliales, y en la unión de los linfocitos T a las CPA (véase capítulo 2, cuadro 2-3).

La **DAL-2** es otro trastorno infrecuente que clínicamente es similar a la DAL-1, pero que no se debe a defectos de las integrinas. Por el contrario, la DAL-2 se debe a la ausencia de sialil Lewis X, el ligando carbohidrato tetrasacárido de los neutrófilos que es necesario para la unión a las selectinas E y P del endotelio activado por citocinas (véanse capítulo 2 y cuadro 2-2). Este efecto está producido por una mutación de un gen transportador de fucosa. La ausencia de transporte de fucosa hacia el complejo de Golgi da lugar a la imposibilidad de sintetizar sialil Lewis X. La consecuencia es la unión defectuosa de los neutrófilos al endotelio y la atracción defectuosa de los leucocitos a los focos de infección.

Defectos de los linfocitos NK y de otros leucocitos: síndrome de Chédiak-Higashi

El **síndrome de Chédiak-Higashi** es un trastorno recesivo autosómico infrecuente que se caracteriza por infecciones recurrentes por bacterias piógenas, albinismo oculocutáneo parcial e infiltración de diversos órganos por linfocitos no neoplásicos. Los neutrófilos, monocitos y linfocitos de estos pacientes contienen lisosomas gigantes. Esta enfermedad está producida por mutaciones del gen que codifica la proteína reguladora del tráfico lisosómico LYST, lo que da lugar a defectos de la función de los fagosomas-lisosomas en los neutrófilos y los macrófagos (lo que da lugar a una menor resistencia a la infección), formación defectuosa de melanosomas en los melanocitos (que produce albinismo) y alteraciones lisosómicas en las células del sistema nervioso (que producen defectos nerviosos) y en las plaquetas (que producen trastornos hemorrágicos). Los lisosomas gigantes que se encuentran en los neutrófilos se forman durante la maduración de estas células a partir de los precursores mielocíticos. Algunos de estos precursores de neutrófilos mueren prematuramente, lo que da lugar a una leucopenia moderada. Los neutrófilos supervivientes pueden contener concentraciones reducidas de las enzimas lisosómicas que normalmente participan en la destrucción de los microorganismos. Estas células también tienen defectos de la quimiotaxis y la fagocitosis, lo que contribuye aún más a la actividad microbicida deficiente. La función de los linfocitos NK en estos pacientes está alterada, probablemente debido a una alteración de los gránulos citoplásmicos que almacenan las proteínas que median la citotoxicidad. El defecto de la función de los linfocitos T citotóxicos (LTC) que se ve en algunos pacientes es relativamente leve, pero otros pacientes tienen un efecto más pronunciado de los LTC. Una cepa murina mutante llamada el **ratón beige** es un modelo animal del síndrome de Chédiak-Higashi. Esta cepa se caracteriza por defectos de la función de los linfocitos NK y lisosomas gigantes en los leucocitos. Mediante cartografiado, la mutación beige se ha localizado en el *locus LYST* del ratón.

Se considerarán otras mutaciones que afectan a la función de los LTC y de los linfocitos NK más adelante, cuando se analicen los defectos de la activación y la función de los linfocitos T. En un paciente con infecciones víricas recurrentes se ha descrito una mutación de CD16/FcγRIII, el receptor de Fc de los linfocitos NK que es necesario para la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (véase capítulo 14).

Defectos hereditarios de las vías de los receptores de tipo toll y de la transducción de señales del factor nuclear κB

Se ha descrito una mutación natural del receptor de tipo *toll* 4 (RTT4) en ratones *Lps*. En los seres humanos se han descrito defectos hereditarios más globales de la transducción de señales por los RTT. Algunas inmunodeficiencias están producidas por defectos de las vías de transducción de señales distales a los RTT. Las mutaciones del inhibidor de la cinasa γ de κB (IKKγ), también conocida como modulador esencial del factor nuclear κB (NEMO), que es un componente del complejo de la IκB-cinasa, contribuyen a la enfermedad recesiva ligada al cromosoma X conocida como *displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (DEA-ID)*. IKKγ/NEMO es necesario para la activación del NF-κB, y las mutaciones puntuales que alteran parcialmente la función de NEMO contribuyen a un trastorno en el que la diferenciación de las estructuras derivadas del ectodermo es anormal y hay un deterioro de la función inmunitaria por diversos mecanismos. Hay una alteración de las respuestas a las señales procedentes de los RTT y de CD40. Estos pacientes tienen infecciones por bacterias piógenas encapsuladas, además de por patógenos bacterianos intracelulares como micobacterias, virus y hongos como *Pneumocystis jiroveci* (conocido previamente como *Pneumocystis carinii*). Se ha descrito una forma recesiva autosómica de DEA-ID, en la que una mutación puntual hipermórfica de IκBα impide la fosforilación, ubicuinación y degradación de IκBα, dando lugar de esta forma a una alteración de la activación del NF-κB.

Otra inmunodeficiencia en la que se observan infecciones bacterianas recurrentes está asociada a mutaciones del gen *IRAK-4*. La cinasa 4 asociada al receptor de la interleucina-1 (IRAK-4) es una cinasa fundamental distal a los RTT y al receptor de la interleucina-1 (IL-1) (véase capítulo 2). Es probable que los defectos de la transducción de señales de los RTT y del receptor de la IL-1 contribuyan a la inmunodeficiencia relativamente leve de estos pacientes.

Inmunodeficiencias combinadas graves

En este apartado se van a analizar las inmunodeficiencias congénitas en seres humanos que se deben a una alteración de la progresión en diversos puntos de verificación durante la maduración de los linfocitos T, con o sin defectos de la *maduración de* los linfocitos B (figura 20-1). Los *trastornos* que afectan a la inmunidad humoral y celular se denominan **inmunodeficiencias combinadas graves** (IDCG) (tabla 20-3). Estas enfermedades se caracterizan por deficiencias de los linfocitos B y T, o sólo de los linfocitos T: en este último caso, el defecto de la inmunidad humoral se debe a la ausencia de cooperación de los linfocitos T. Los niños con IDCG tienen habitualmente infecciones durante el primer año de vida y mueren por estas infecciones salvo que reciban tratamiento. El proceso de la maduración de los linfocitos T (y B) desde las células progenitoras hematopoyéticas hasta linfocitos maduros funcionales competentes supone la proliferación de los progenitores linfocíticos tempranos, la reorganización del *locus* que codifica una cadena del receptor del antígeno, seguida por la selección de los linfocitos que han realizado reorganizaciones productivas dentro del marco de lectura en un punto de verificación del receptor preantigénico, la expresión de ambas cadenas del receptor del antígeno y la selección de los linfocitos que tienen especificidades útiles (véase capítulo 8). Se han descrito defectos de muchos de estos pasos en diferentes formas de IDCG.

Inmunodeficiencias asociadas a defectos de la transducción de señales por los receptores de citocinas: IDCG ligada al cromosoma X producida por mutaciones de la cadena γ común del receptor de citocinas

Un 50% de los casos de IDCG está asociado al cromosoma X y se debe a mutaciones del gen que codifica la **cadena γ común** (γ_c) que comparten los receptores de las interleucinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15 (véase capítulo 12). Estas mutaciones son recesivas, por lo que las mujeres heterocigotas suelen ser portadoras de un fenotipo normal, mientras que los varones que heredan el cromosoma X anormal sí tienen la enfermedad. Como los linfocitos en desarrollo de las mujeres inactivan aleatoriamente uno de los dos cromosomas X, el alelo normal que codifica una proteína γ_c funcional no se expresará en la *mitad de los precursores linfocíticos de una mujer portadora*. Estos linfocitos no madurarán y, así, todos los linfocitos maduros de una mujer portadora tendrán inactivado el mismo cromosoma X (que es el portador del alelo mutado). Por el contrario, la mitad de todas las células no linfáticas tendrá inactivado un cromosoma X, y la mitad el otro. Se puede utilizar una comparación de la inactivación del cromosoma X en las células linfáticas frente a las células no linfáticas para identificar a las portadoras del alelo mutado. La utilización no aleatoria de los cromosomas X en los linfocitos maduros también es característica de las mujeres portadoras de otras mutaciones ligadas al cromosoma X de genes que afectan a la maduración de los linfocitos, como se analiza más adelante.

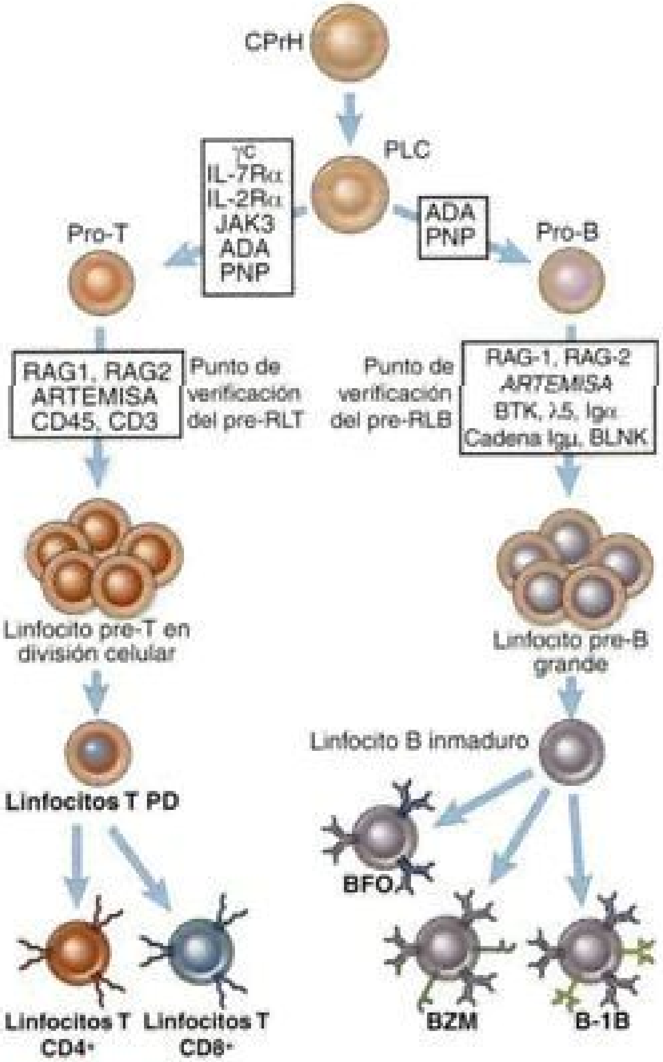


FIGURA 20-1 Inmunodeficiencia producida por defectos de la maduración de los linfocitos B y T. Se muestran las inmunodeficiencias primarias producidas por defectos génicos de la maduración de los linfocitos. Estos defectos pueden afectar sólo a la maduración de los linfocitos T, sólo a la maduración de los linfocitos B o a la de ambos. La supervivencia de todas las poblaciones progenitoras de los linfocitos precisa las enzimas de la vía de rescate de las purinas, ADA y PNP. La transducción de señales de IL-7R (γ_c, IL-7Rα y JAK3) es necesaria para la generación de linfocitos pro-T en el ser humano. La maquinaria de la recombinación V(D)J (RAG-1, RAG-2 y ARTEMISA) es necesaria para la generación de linfocitos pre-B y pre-T, al igual que la transducción de señales a través del pre-RLT (CD45, CD3) lo es específicamente para los linfocitos pre-T y a través del pre-RLB (cadena Igμ, λ5, Igα y BLNK) para los linfocitos pre-B. BFO, linfocitos B foliculares; BZM, linfocitos B de la zona marginal; CPrH, célula troncal hematopoyética; PD, positivo doble.

La IDCG ligada al cromosoma X se caracteriza por una alteración de la maduración de los linfocitos T y de los linfocitos NK y por números muy reducidos de linfocitos T y linfocitos NK maduros, pero el número de linfocitos B es habitualmente normal o está elevado. La inmunodeficiencia humoral de esta enfermedad se debe a la ausencia de cooperación de los linfocitos T en la síntesis de anticuerpos. Esta enfermedad se debe a la ausencia de estimulación del crecimiento de los timocitos inmaduros por la citocina linfopoyética IL-7, cuyo receptor utiliza la cadena γ_c para la transducción de señales. Además, el receptor de la IL-15, que es un potente estímulo

Tabla 20-3. Inmunodeficiencias combinadas graves

Enfermedad	Deficiencias funcionales	Mecanismo del defecto
A. Defectos de la transducción de señales de las citocinas		
IDCG ligada al cromosoma X	Disminución acentuada de los linfocitos T; linfocitos B normales o aumentados; reducción de las Ig séricas	Mutaciones de la cadena γ común del receptor de citocinas; defectos de la maduración de los linfocitos T sin señales derivadas de la IL-7
Formas recesivas autosómicas	Disminución acentuada de los linfocitos T; linfocitos B normales o aumentados; reducción de las Ig séricas	Mutaciones de la cadena IL-2Rα, IL-7Rα, JAK3
B. Defectos de las vías de rescate de los nucleótidos		
Deficiencia de ADA	Reducción progresiva de los linfocitos T, B y NK; reducción de las Ig séricas	Deficiencia de ADA que da lugar a la acumulación de metabolitos tóxicos en los linfocitos
Deficiencia de PNP	Reducción progresiva de los linfocitos T, B y NK; reducción de las Ig séricas	Deficiencia de PNP que da lugar a la acumulación de metabolitos tóxicos en los linfocitos
C. Defectos de la recombinación V(D)J		
Deficiencia de RAG1 o de RAG2*	Reducción de los linfocitos T y B; reducción de las Ig séricas; ausencia o deficiencia de los linfocitos T y B	Defecto de la escisión durante la recombinación V(D)J; mutaciones de RAG1 o RAG2
Defectos de ARTEMISA*	Reducción de los linfocitos T y B; reducción de las Ig séricas; ausencia o deficiencia de los linfocitos T y B	Ausencia de resolución de las horquillas durante la recombinación V(D)J; mutaciones de ARTEMISA
D. Defectos del desarrollo del timo		
Defectos del punto de verificación del pre-RLT	Disminución de los linfocitos T normales; linfocitos B normales reducidos; reducción de las Ig séricas	Mutaciones de CD45, CD3δ, CD3ε, Orai1 (componente del canal CRAC)
Síndrome de DiGeorge	Disminución de los linfocitos T normales; linfocitos B normales reducidos; reducción de las Ig séricas	Eliminación de 22q11; mutaciones del factor de transcripción T box-1 (TBX1)
E. Otros defectos		
Disgenesia reticular	Disminución de los linfocitos T y B y de las células mielocíticas	Mutación no identificada

Abreviaturas: ADA, adenosina desaminasa; CRAC, canal activado por la liberación de calcio; PNP, fosforilasa de nucleósidos con purina.

* Las mutaciones hipomórficas de los genes RAG y de ARTEMISA pueden contribuir al síndrome de Omenn.

para la proliferación de los linfocitos NK, también utiliza la cadena de transducción de señales γ_c, y la insuficiencia de la función de la IL-15 explica la deficiencia de los linfocitos NK.

Mutaciones recesivas autosómicas de la transducción de señales de las citocinas que producen un deterioro de la maduración de los linfocitos T

Algunos pacientes con una enfermedad idéntica a la IDCG ligada al cromosoma X muestran una herencia recesiva autosómica. Estos pacientes tienen mutaciones de la cadena α del receptor de la IL-7 o de la cinasa JAK3, que se asocia a la cadena γ_c y es necesaria para la transducción de señales por esta proteína (véase capítulo 12, cuadro 12-2). Los ratones con inactivación génica que carecen de la cadena γ_c, de IL-7, de la cadena α de unión a citocinas del receptor de la IL-7 o de JAK3, presentan una enfermedad similar a la IDCG humana ligada al cromosoma X, aunque la maduración de los linfocitos B está más reducida en los ratones mutantes que en los pacientes humanos con IDCG.

Inmunodeficiencia combinada grave ligada a defectos de las vías de rescate de las purinas

Aproximadamente el 50% de los pacientes con IDCG muestra un patrón de herencia recesivo autosómico, y muchos de estos casos se deben a la deficiencia de una enzima denominada **adenosina desaminasa** (ADA). La ADA participa en la vía de rescate de la síntesis de las purinas y cataliza la desaminación irreversible de la adenosina y de la 2'-desoxiadenosina a inosina y 2-desoxiinosina, respectivamente. La deficiencia de esta enzima da lugar a la acumulación de desoxiadenosina y de sus precursores *S*-adenosilhomocisteína y trifosfato de desoxiadenosina (dATP). Estos productos intermedios tienen muchos efectos tóxicos, como la inhibición de la síntesis del ADN. Aunque la ADA está presente en la mayoría de las células, los linfocitos en desarrollo son menos eficientes que la mayoría de los demás tipos celulares en la degradación del dATP para obtener 2'-desoxiadenosina y, por tanto, la maduración de los linfocitos es particularmente sensible a la deficiencia de ADA. La deficiencia de ADA da lugar a una reducción del número de linfocitos B y T; el número de linfocitos habitualmente es normal en el momento del nacimiento, aunque disminuye rápidamente durante el primer año de vida. Algunos pacientes pueden tener un número casi normal de linfocitos T, aunque estos linfocitos no proliferan en respuesta a la estimulación antigénica. Una forma recesiva autosómica aún menos frecuente de IDCG se debe a la deficiencia de otra enzima, denominada nucleósido con purina-fosforilasa (PNP), que también participa en el catabolismo de las purinas. La PNP cataliza la conversión de inosina en hipoxantina y de guanosina en guanina, y la deficiencia de PNP da lugar a la acumulación de desoxiguanosina y trifosfato de desoxiguanosina, con efectos tóxicos sobre los linfocitos inmaduros, principalmente los linfocitos T.

Inmunodeficiencia combinada grave asociada a defectos de la recombinación V(D)J

Las mutaciones de los genes *RAG1* o *RAG2* (cuyos productos proteínicos median la fase de escisión durante la recombinación V(D)J o del gen *ARTEMISA*, que codifica una endonucleasa que resuelve las horquillas con extremos codificadores durante la recombinación V(D)J, son responsables de un gran número de las formas recesivas autosómicas de IDCG. Las funciones normales de estos genes se analizan en capítulo 8. Los niños que tienen estas mutaciones no tienen linfocitos B ni T y tienen un deterioro grave de la inmunidad. Las mutaciones hipomórficas de los genes *RAG*, de *ARTEMISA* y del IL-7Rα pueden contribuir a un trastorno que se caracteriza por restricción de la generación de linfocitos T y B, inmunodeficiencia y alteración de la regulación de la inmunidad. Este trastorno se conoce como síndrome de Omenn. Es posible que esta discrasia inmunitaria, en la que coexiste una inmunodeficiencia con una activación inmunitaria exagerada y con autoinmunidad, pueda reflejar la ausencia relativa de linfocitos T reguladores.

Un modelo experimental instructivo es el **ratón con IDCG**, en el que no hay linfocitos B ni T debido a un bloqueo temprano de la maduración a partir de los precursores de la médula ósea. El defecto de los ratones con IDCG es una mutación de la subunidad catalítica de una proteína cinasa dependiente de ADN, que es necesaria para la reparación de las roturas del ADN bicatenario durante la recombinación V(D)J (véase capítulo 8). Este defecto da lugar a la ausencia de desarrollo de los linfocitos B y T.

Defectos en puntos clave de la transducción de señales del pre-RLT

Aunque la mayoría de las formas recesivas autosómicas de IDCG se asocia a mutaciones de *ADA*, *RAG1*, *RAG2* y *ARTEMISA*, algunas formas infrecuente de este síndrome se han asociado a mutaciones de los genes que codifican CD45 y las cadenas δ o ε de CD3. Otra forma infrecuente de IDCG está producida por la mutación de un gen que codifica Orai1, un componente de los canales CRAC (véase capítulo 9). La activación de los receptores del antígeno, así como la de los prerreceptores del antigéno, da lugar a la activación de la isoforma γ de la fosfolipasa C (PLCγ) y a la liberación de iones de calcio desde el retículo endoplásmico y las mitocondrias dependiente de trifosfato de inositol (IP$_3$) (véase capítulo 9). El calcio liberado se repone a través canales CRAC activados por el depósito que facilitan la entrada de calcio extracelular; este proceso es fundamental para la activación de los linfocitos, y es defectuoso en los linfocitos con Orai1 mutante.

Defectos del desarrollo del timo: síndrome de DiGeorge

Esta deficiencia selectiva de los linfocitos T se debe a una malformación congénita que da lugar a un defecto del desarrollo del timo y de las glándulas paratiroides, así como de otras estructuras que se desarrollan a partir de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas durante la vida fetal. El defecto congénito se manifiesta por hipoplasia o agenesia del timo (que da lugar a un defecto de la maduración de los linfocitos T), ausencia de las glándulas paratiroides (que produce alteraciones de la homeostasis del calcio y calambres musculares [tetania]), malformaciones de los vasos grandes y malformaciones faciales. Diferentes pacientes pueden mostrar grados variables de estas malformaciones. La enfermedad está producida por una eliminación del cromosoma 22q11.2. Las mutaciones de un gen que codifica un factor de transcripción denominado T box-1 (TBX-1), que está dentro de la región eliminada, también producen un defecto similar del desarrollo del timo. Es probable que la inmunodeficiencia asociada al síndrome de DiGeorge se pueda explicar, al menos en parte, por la eliminación del gen *TBX1*. En este síndrome los linfocitos T de la sangre periférica están ausentes o aparecen en un número muy reducido, y los linfocitos no responden a los activadores policlonales de los linfocitos T ni en reacciones de mezclas de linfocitos. Las concentraciones de anticuerpos son habitualmente normales, aunque pueden estar reducidas en pacientes con enfermedad grave. Al igual que en otras deficiencias graves de los linfocitos T, los pacientes son susceptibles a infecciones micobacterianas, víricas y fúngicas.

La inmunodeficiencia asociada al síndrome de DiGeorge se puede corregir mediante el trasplante tímico fetal o mediante un trasplante de médula ósea. Sin embargo, este tratamiento no es habitualmente necesario, porque la función de los linfocitos T tiende a mejorar con la edad y con frecuencia es normal a los 5 años. Probablemente se produzca esta mejoría con el paso del tiempo debido a la presencia de algo de tejido tímico o porque algunas localizaciones extratímicas aún no definidas asumen la función de la maduración de los linfocitos T. También es posible que a medida que estos pacientes se hacen mayores se desarrolle tejido tímico en localizaciones ectópicas (es decir, en una localización distinta a la normal).

Un modelo animal de inmunodeficiencia de los linfocitos T debida al desarrollo anormal del timo es el **ratón desnudo (atímico)**. Estos ratones tienen un defecto hereditario de algunos tipos de células epiteliales de la piel, lo que produce alopecia, y del revestimiento de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas, lo que produce hipoplasia tímica. El trastorno se debe a una mutación del gen *FoxN1*, que codifica un factor de transcripción de la familia Forkhead que es necesario para el desarrollo normal de algunos tipos celulares derivados del ectodermo.

Los ratones afectados tienen timos rudimentarios en los que no se puede producir de forma normal la maduración de los linfocitos T. En consecuencia, en los tejidos linfáticos periféricos hay un número escaso o nulo de linfocitos T maduros, y no se pueden producir las reacciones inmunitarias celulares.

Disgenesia reticular e IDCG

Una forma particularmente grave de IDCG se ve en una enfermedad denominada **disgenesia reticular**. Este trastorno se caracteriza por ausencia de linfocitos T y B y de la mayoría de las células mieloides, incluyendo los granulocitos, y probablemente se deba a un defecto de la célula progenitora hematopoyética. Esta enfermedad es infrecuente y se desconoce su base molecular y su modo de herencia.

Deficiencias humorales: defectos del desarrollo y la activación de los linfocitos B

Mientras que los defectos de la maduración de los linfocitos T o de la maduración de los linfocitos T y B contribuyen al fenotipo de IDCG, los defectos más circunscritos de la maduración o de la función de los linfocitos B producen trastornos en los que la alteración principal radica en la síntesis de anticuerpos (tabla 20-4 y figura 20-2). Sin embargo, en un subconjunto de síndromes de hiper-IgM que se analiza más adelante, las deficiencias de anticuerpos también se acompañan de defectos de la activación de los macrófagos y de las células presentadoras de antígenos (CPA), lo que a su vez da lugar a una atenuación de la inmunidad celular.

Tabla 20-4. Deficiencias humorales

Enfermedad	Deficiencias funcionales	Mecanismo del defecto
A. Agammaglobulinemias		
Ligadas al cromosoma X	Disminución de todos los isotipos de Ig séricas; reducción del número de linfocitos B	Defecto del punto de verificación del receptor pre-B; mutación de Btk
Formas recesivas autosómicas	Disminución de todos los isotipos de Ig séricas; reducción del número de linfocitos B	Defecto del punto de verificación del receptor pre-B; mutaciones de la cadena pesada de la IgM (μ), sustituto de las cadenas ligeras (λ5), Igα, BLNK
B. Hipogammaglobulinemias/defectos de los isotipos		
Deficiencia selectiva de IgA	Disminución de IgA; se puede asociar a un aumento de la susceptibilidad a infecciones por bacterias y protozoos, como *Giardia lamblia*	Mutaciones de TACI en algunos pacientes
Deficiencia selectiva de IgG2	Aumento de infecciones bacterianas	Un pequeño subgrupo tiene deleción en el *locus* IgH γ2
Inmunodeficiencia variable combinada (IDVC)	Hipogammaglobulinemia; número de linfocitos B normal o reducido	Mutaciones de ICOS y TACI en algunos pacientes
Síndrome de ICF	Hipogammaglobulinemia, ocasionalmente defectos leves de los linfocitos T	Mutaciones de DNMT3B
C. Síndromes de hiper-IgM		
Ligados al cromosoma X	Defectos de la activación de los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas mediada por los linfocitos T cooperadores; defectos de la mutación somática, el cambio de clase y la formación de centros germinales; defectos de la inmunidad celular	Mutación de CD40L
Recesivos autosómicos con defectos de la inmunidad celular	Defectos de la activación de los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas mediada por los linfocitos T cooperadores; defectos de la mutación somática, el cambio de clase y la formación de centros germinales; defectos de la inmunidad celular	Mutación de CD40, NEMO
Recesivos autosómicos con defectos humorales únicamente	Defectos de la mutación somática y recambio de isotipo	Mutaciones de AID, UNG

Abreviaturas: AID, citidina desaminasa inducida por la activación; DNMT3B, ADN metiltransferasa 3B; ICOS, coestimulador inducible; NEMO, modulador esencial de NF-κB; TACI, activador transmembranario y modulador del calcio e inhibidor del ligando de la ciclofilina; UNG, uracilo N-glucosilasa.

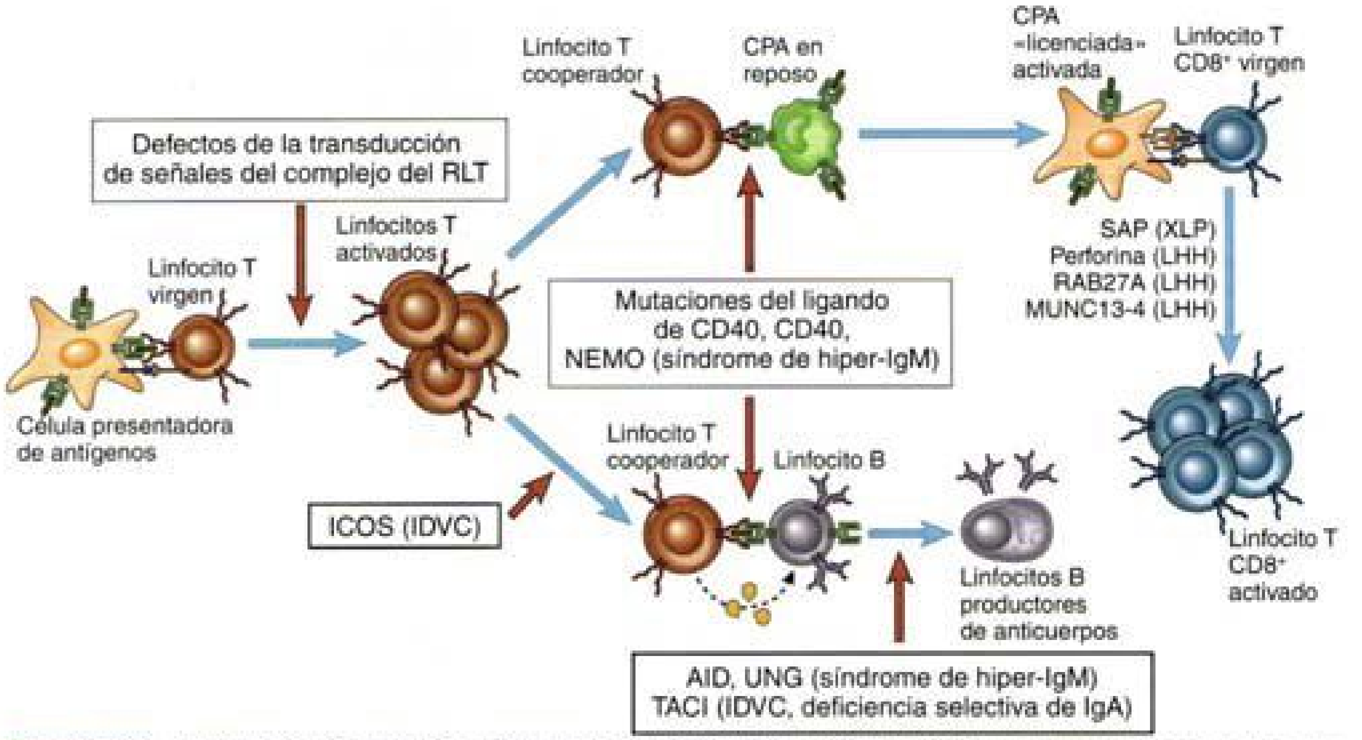

CPA «licenciada» activada
Linfocito T CD8⁺ virgen
Linfocito T cooperador
CPA en reposo
Defectos de la transducción de señales del complejo del RLT
Linfocitos T activados
Linfocito T virgen
SAP (XLP)
Perforina (LHH)
RAB27A (LHH)
MUNC13-4 (LHH)
Mutaciones del ligando de CD40, CD40, NEMO (síndrome de hiper-IgM)
Célula presentadora de antígenos
Linfocito T cooperador
Linfocito B
ICOS (IDVC)
Linfocitos B productores de anticuerpos
Linfocito T CD8⁺ activado
AID, UNG (síndrome de hiper-IgM)
TACI (IDVC, deficiencia selectiva de IgA)

FIGURA 20-2 **Inmunodeficiencia producida por defectos de la activación de los linfocitos B y T.** Las inmunodeficiencias primarias pueden estar producidas por defectos génicos de las moléculas necesarias para la transducción de señales del receptor del antígeno de los linfocitos T o B, para la activación de los linfocitos B y de las células presentadoras de antígenos (CPA) mediada por los linfocitos T cooperadores, o para la activación de los linfocitos T citotóxicos y de los linfocitos NK. La inmunodeficiencia variable común (IDVC) tiene diversas causas, como mutaciones de ICOS (coestimulador inducible) y de TACI (activador transmembranario y modulador del calcio y ligando de la ciclofilina). Las mutaciones de TACI son también una causa frecuente de deficiencia selectiva de IgA. Los pacientes con síndrome de hiper-IgM que tienen mutaciones de la vía de transducción de señales de CD40 (ligando de CD40 [CD40L], CD40 o NEMO) tienen defectos tanto de la activación de los linfocitos B y de las CPA mediada por los linfocitos T cooperadores como de la inmunidad celular. La mutación génica más frecuente que produce el síndrome de hiper-IgM es el gen del CD40L, que está ligado al cromosoma X. Las mutaciones de las enzimas AID y de UNG producen síndromes de hiper-IgM que afectan únicamente a los linfocitos B. Las mutaciones de una molécula de transducción de señales (SAP), de la perforina y de los genes que codifican las proteínas que participan en la exocitosis de los gránulos, como Rab27A, y de la proteína de unión a Rab27A MUNC13-4, son causas de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH).

Un defecto de la transducción de señales del receptor de los linfocitos pre-B ligado al cromosoma X: agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

La **agammaglobulinemia ligada al cromosoma X**, también denominada agammaglobulinemia de Bruton, se caracteriza por la ausencia de gammaglobulinas en la sangre, como su nombre implica. Es una de las inmunodeficiencias congénitas más frecuentes y es el prototipo de insuficiencia de la maduración de los linfocitos B. El defecto en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X es la imposibilidad de los linfocitos B de madurar más allá de la fase de linfocitos pre-B en la médula ósea (véase figura 20-1). Esta imposibilidad está producida por mutaciones o eliminaciones del gen que codifica una enzima denominada **tirosina cinasa de Bruton** (Btk). Btk participa en la transducción de señales desde el receptor de los linfocitos pre-B (pre-RLB) que son necesarias para la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos pre-B (véase capítulo 8). En las mujeres portadoras de esta enfermedad sólo maduran los linfocitos B que han inactivado el cromosoma X portador del alelo mutado. Al contrario de lo que ocurre en la IDCG ligada al cromosoma X, que ya se ha descrito, esta inactivación no aleatoria del cromosoma X no se ve en los linfocitos T. Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X habitualmente tienen concentraciones séricas de Ig bajas o indetectables, reducción o ausencia de linfocitos B en la sangre periférica y los tejidos linfáticos, ausencia de centros germinales en los ganglios linfáticos y ausencia de células plasmáticas en los tejidos. La maduración, el número y las funciones de los linfocitos T habitualmente son normales. Algunos estudios han mostrado una reducción del número de linfocitos T activados en los pacientes, lo que se puede deber a la reducción de la presentación de antígenos producida por la ausencia de linfocitos B. Aparecen trastornos autoinmunitarios en casi el 20% de los pacientes, por motivos desconocidos. Las complicaciones infecciosas de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X se reducen mucho por las inyecciones periódicas (p. ej., semanales o mensuales) de preparados de mezclas de gammaglobulinas. Estos preparados contienen anticuerpos frente a los patógenos habituales y proporcionan una inmunidad pasiva eficaz.

Defectos recesivos autosómicos en puntos clave de la transducción de señales del receptor de los linfocitos pre-B

Se han descrito formas recesivas autosómicas de agammaglobulinemia, la mayor parte de las cuales se puede asociar a defectos de la transducción de señales del pre-RLB. Los genes mutados que se han identificado en este contexto incluyen el gen μ (cadena pesada de la IgM), el gen del sustituto de la cadena ligera $\lambda 5$, el gen *Igα*, que codifica un componente de la cadena de transducción de señales del pre-RLB y del RLB, y el gen *BLNK*, que codifica un importante adaptador distal del pre-RLB y del RLB.

Los ratones con inactivación génica que carecen de Btk, así como los ratones *Xid* con Btk mutante de forma natural, muestran un defecto menos grave de la maduración de los linfocitos B que los seres humanos, porque una tirosina cinasa similar a Btk, denominada Tec, está activa en los linfocitos pre-B murinos que carecen de Btk. Las principales alteraciones de los ratones *Xid* son defectos de las respuestas humorales frente a algunos antígenos polisacáridos y deficiencia de linfocitos B foliculares maduros y B-1.

Defectos selectivos de isotipos de inmunoglobulinas

Se han descrito muchas inmunodeficiencias que afectan selectivamente a uno o a varios isotipos de Ig. El más frecuente es la **deficiencia selectiva de IgA**, que afecta a aproximadamente 1 de cada 700 personas caucásicas y que, por tanto, es la inmunodeficiencia primaria más frecuente conocida. La deficiencia de IgA habitualmente es esporádica, pero también se conocen muchos casos con un patrón de herencia dominante autosómico o recesivo. Las características clínicas son variables. Muchos pacientes están totalmente normales, otros tienen ocasionalmente infecciones respiratorias y diarrea, y raras veces los pacientes tienen infecciones graves y recurrentes que producen una lesión permanente del intestino y de las vías respiratorias, con trastornos por autoinmunidad asociados. La deficiencia de IgA se caracteriza por una IgA sérica baja, habitualmente menor de 50 μg/mL (normal, 2 a 4 mg/mL), con concentraciones normales o elevadas de IgM e IgG. El defecto en estos pacientes es un bloqueo de la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras del anticuerpo IgA. Los genes de la cadena pesada α y la expresión de la IgA asociada a la membrana son normales. En estos pacientes no se han observado alteraciones macroscópicas del número, el fenotipo o las respuestas funcionales de los linfocitos T. En una pequeña proporción de pacientes con deficiencia selectiva de IgA, se han descrito mutaciones de *TACI* (activador transmembranario y modulador del calcio y ligando de la ciclofilina), uno de los tres tipos de receptores para las citocinas BAFF (factor activador de los linfocitos B) y APRIL (ligando inducido por la proliferación). Las mutaciones de *TACI* son también una causa importante de inmunodeficiencia variable común (IDVC), que se analiza más adelante. La deficiencia de IgA puede representar una *forma frustrada* de IDVC.

Se han descrito **deficiencias selectivas de subclases de IgG** en las que las concentraciones séricas de IgG total son normales, pero las de una o más subclases son subnormales. La deficiencia de IgG3 es la más común en adultos y la de IgG2 asociada a la deficiencia IgA en niños. Algunos sujetos con estas deficiencias tienen infecciones bacterianas recurrentes, pero otras no tienen ningún problema clínico. Las deficiencias selectivas de subclases de IgG suelen deberse a una diferenciación anormal de los linfocitos B y raramente a eliminaciones homocigóticas de los genes de la región constante ($C\gamma$).

Defectos de la diferenciación de los linfocitos B: inmunodeficiencia variable común

La **inmunodeficiencia variable común** es un grupo heterogéneo de trastornos definidos por reducción de la concentración sérica de Ig, deterioro de las respuestas humorales frente a la infección y las vacunas y aumento de la incidencia de infecciones. El diagnóstico habitualmente es un diagnóstico de exclusión cuando se han descartado otras inmunodeficiencias primarias. Como su nombre implica, las manifestaciones y la patogenia son muy variables. Aunque la deficiencia de Ig y las infecciones piógenas asociadas son los principales componentes de estos trastornos, también pueden ser igual de importantes las enfermedades autoinmunitarias, como anemia perniciosa, anemia hemolítica y artritis reumatoide. La inmunodeficiencia variable común también se asocia a una elevada incidencia de tumores malignos. Estos trastornos se pueden diagnosticar precozmente durante la infancia o en fases posteriores de la vida. Se producen casos tanto esporádicos como familiares, y estos últimos tienen patrones de herencia dominantes autosómicos o recesivos autosómicos. En estos pacientes sí hay linfocitos B maduros, pero no hay células plasmáticas en los tejidos linfáticos, lo que indica un bloqueo de la diferenciación de los linfocitos B en células productoras de anticuerpos. El defecto de la síntesis de anticuerpos se ha atribuido a múltiples alteraciones, como defectos intrínsecos de los linfocitos B, defectos de la cooperación de los linfocitos T y una actividad excesiva de las «células supresoras». Una pequeña proporción de pacientes con IDVC tiene una eliminación compartida del gen *ICOS* (coestimulador inducible de los linfocitos T). Una causa más habitual de este síndrome es la existencia de mutaciones de *TACI*, que ya se han descrito en el contexto de la deficiencia selectiva de IgA.

La hipogammaglobulinemia también es una característica de un síndrome diferenciado de *inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y malformaciones faciales (ICF)* asociado a mutaciones del gen de la *ADN metiltransferasa 3B*, que es un importante participante en la metilación *de novo* del ADN. No se sabe cómo contribuye a la inmunodeficiencia la hipometilación del ADN.

Defectos de la activación de los linfocitos B dependiente de linfocitos T: síndromes de hiper-IgM

El **síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X** es un trastorno infrecuente asociado a un cambio defectuoso de los linfocitos B a los isotipos IgG e IgA; por tanto, estos anticuerpos están reducidos y se produce un aumento compensador de IgM en la sangre. El defecto está producido por mutaciones del gen que codifica la molécula efectora de los linfocitos T **ligando de CD40**. Las formas mutantes del ligando de CD40 sintetizadas en estos pacientes no se unen a CD40 o no transducen señales a través de este receptor y, por tanto, no estimulan a los linfocitos B para que experimenten el cambio de isotipo de la cadena pesada, que precisa la cooperación de los linfocitos T (véase capítulo 10). Los pacientes tienen infecciones similares a las que se ven en otras hipogammaglobulinemias. Los pacientes con síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X también tienen defectos de la inmunidad celular (véase capítulo 13), con una llamativa susceptibilidad a la infección por el hongo intracelular *Pneumocystis jiroveci*. Este defecto de la inmunidad celular se produce porque el ligando de CD40 también participa en la activación de los macrófagos y de las células dendríticas dependiente de los linfocitos T (véase capítulo 13). Los ratones con inactivación génica que carecen de CD40 o del ligando de CD40 tienen un fenotipo similar al de la enfermedad humana.

Tabla 20-5. Defectos de la activación de los linfocitos T

Enfermedad	Deficiencias funcionales	Mecanismo del defecto
A. Defectos de la expresión del CPH		
Síndrome de linfocito desnudo	Defectos de la expresión del CPH de clase II y deficiencia de linfocitos T CD4$^+$; defectos de la inmunidad celular y de las respuestas inmunitarias humorales mediadas por los linfocitos T	Defectos de los factores de transcripción que regulan la expresión de los genes de la clase II del CPH, como CIITA, RFXANK, RFX5 y RFXAP
Deficiencia del CPH de clase I	Disminución de la concentración del CPH de clase I; reducción de los linfocitos T CD8$^+$	Mutaciones de TAP1, TAP2 y tapasina
B. Defectos de la transmisión de señales de los linfocitos T		
Defectos proximales de la transmisión de señales del RLT	Defectos de la inmunidad celular y de la inmunidad humoral dependiente de linfocitos T	Mutación de los genes de CD3, CD45
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Defectos de la activación de los linfocitos T y de la movilidad de los leucocitos	Defectos de las reorganizaciones del citoesqueleto de actina dependiente del RLT por mutaciones de WASP
C. Linfohistiocitosis hemofagocíticas familiares		
Síndrome linoproliferativo ligado al cromosoma X	Proliferación incontrolada de los linfocitos B inducida por el VEB, activación incontrolada de los macrófagos y de los LTC, defectos de la función de los linfocitos NK y de los LTC	Mutaciones de SAP
Deficiencias de perforina	Activación incontrolada de los macrófagos y los LTC, defectos de la función de los linfocitos NK y de los LTC	Mutaciones de la perforina
Defectos de la fusión de los gránulos	Activación incontrolada de los macrófagos y los LTC, defectos de la función de los linfocitos NK y de los LTC	Defectos de la exocitosis de los gránulos citotóxicos; mutaciones de RAB27A, MUNC13-4 (y de LYST en el síndrome de Chédiak-Higashi; véase tabla 20-2)

Abreviatura: LYST, proteína reguladora del tráfico lisosómico; SAP, proteína asociada a la SLAM; TAP, transportador asociado al procesamiento antigénico; WASP, proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

Algunos casos de síndrome de hiper-IgM muestran un patrón de herencia recesivo autosómico. En estos pacientes los defectos génicos pueden estar en CD40 o en la enzima desaminasa inducida por la activación (AID), que participa en el cambio de isotipo de la cadena pesada y en la mutación somática (véase capítulo 10). Una forma del síndrome de hiper-IgM está producida por mutaciones recesivas autosómicas *uracilo N-glucosilasa* (UNG; véase capítulo 10), una enzima que elimina U de los genes de las Ig durante el cambio de la clase y la mutación somática. Un trastorno hereditario, la DEA-ID, en la que las mutaciones hipomórficas de NEMO contribuyen a un estado de hiper-IgM, así como defectos de las estructuras ectodérmicas, se ha descrito más arriba en el apartado de defectos de la transducción de señales de los RTT.

Defectos de la activación y la función de los linfocitos T

Cada vez se conocen más alteraciones congénitas de la activación de los linfocitos T, a medida que mejora nuestro conocimiento de la base molecular de la activación de los linfocitos (tabla 20-5). En esta extensa categoría se incluyen algunos trastornos de la composición o de la exocitosis de los gránulos de los LTC y de los linfocitos NK.

Defectos de la expresión del CPH de la clase II: síndrome del linfocito desnudo

La deficiencia del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase II, también denominada **síndrome del linfocito desnudo**, es un infrecuente grupo heterogéneo de enfermedades recesivas autosómicas en las que los pacientes expresan una cantidad escasa o nula de HLA-DP, HLA-DQ o HLA-DR en los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas, y no expresan moléculas del CPH de la clase II en respuesta al IFN-γ. Expresan concentraciones normales o sólo ligeramente reducidas de moléculas del CPH de la clase I y de β_2-microglobulina. La mayor parte de los casos de síndrome del linfocito desnudo se debe a mutaciones de los genes que codifican proteínas que regulan la transcripción del CPH de la clase II. Por ejemplo, las mutaciones del factor de transcripción de expresión constitutiva RFX5 o del activador de la transcripción inducible por IFN-γ ATCII dan lugar a una reducción de la expresión del CPH de la clase II y a la imposibilidad de las CPA de activar a los linfocitos T CD4$^+$. La imposibilidad de presentación del antígeno puede dar lugar a defectos de la selección positiva de los linfocitos T en el timo, con reducción del número de linfocitos T CD4$^+$ maduros o activación defectuosa de los linfocitos en la periferia.

Los pacientes afectados tienen defectos de las respuestas de HSR y de las respuestas humorales frente a antígenos proteínicos dependientes de los linfocitos T. La enfermedad aparece en el primer año de vida y habitualmente es mortal, salvo que se trate mediante trasplante de médula ósea.

Defectos de la expresión del CPH de la clase I

También se han descrito deficiencias recesivas autosómicas del CPH de la clase I, que se caracterizan por disminución del número y de la función de los linfocitos T CD8$^+$. En algunos casos la imposibilidad de expresar moléculas del CPH de la clase I se debe a mutaciones del gen que codifica la subunidad TAP-1 o TAP-2 del complejo del TAP (transportador asociado al procesamiento del antígeno), que normalmente transporta péptidos desde el citosol hasta el retículo endoplásmico, donde son necesarios para el ensamblaje del CPH de la clase I (véase capítulo 6). Estos pacientes deficientes en TAP expresan pocas moléculas del CPH de la clase I en la superficie celular, un fenotipo similar al de los ratones con inactivación del gen *TAP*. Estos pacientes tienen principalmente infecciones bacterianas del aparato respiratorio y no infecciones víricas, lo que es sorprendente si se tiene en cuenta que una función importante de los linfocitos T CD8$^+$ es la defensa frente a los virus. Se ha observado una deficiencia similar de la expresión del CPH de la clase I en pacientes con mutaciones del gen que codifica la proteína tapasina (véase capítulo 6).

Defectos de la transducción de señales del RLT

Se han identificado muchos ejemplos de inmunodeficiencias poco frecuentes producidas por defectos de la expresión de las moléculas necesarias para la activación y la función de los linfocitos T. Los análisis bioquímicos y moleculares modernos de los pacientes afectados han mostrado mutaciones de los genes que codifican diversas proteínas de los linfocitos T. Los ejemplos incluyen alteración de la expresión o de la función del complejo del RLT producida por mutaciones de los genes de CD3 ε o γ, defectos de la transducción de señales mediada por el RLT producidos por mutaciones del gen *ZAP-70*, reducción de la síntesis de citocinas como IL-2 e IFN-γ (en algunos casos debido a defectos de factores de transcripción), y ausencia de expresión de los receptores de la IL-2. Estos defectos con frecuencia se encuentran sólo en algunos casos aislados o en unas pocas familias, y las características clínicas y la gravedad son muy variables. Los pacientes con estas alteraciones pueden tener deficiencias principalmente de la función de los linfocitos T o pueden tener inmunodeficiencias mixtas de linfocitos T y B a pesar de números normales o incluso elevados de linfocitos sanguíneos. Algunos de estos defectos se asocian a cocientes anormales de las subpoblaciones CD4$^+$ y CD8$^+$, de los linfocitos T, lo que puede reflejar un trastorno de la maduración de una subpoblación en el timo o una alteración de la expansión de una subpoblación en el sistema inmunitario periférico. Por ejemplo, los pacientes con deficiencia de ZAP-70 tienen reducción de los linfocitos T CD8$^+$ pero no de los linfocitos T CD4$^+$; no está claro el motivo de esta pérdida selectiva.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Se producen grados variables de inmunodeficiencia de los linfocitos T y B en algunas enfermedades congénitas con un amplio espectro de malformaciones que afectan a múltiples sistemas orgánicos. Uno de estos trastornos es el **síndrome de Wiskott-Aldrich**, una enfermedad ligada al cromosoma X que se caracteriza por eccema, trombocitopenia (reducción de las plaquetas sanguíneas) y predisposición a padecer infecciones bacterianas. Algunas de las alteraciones de este trastorno se pueden atribuir a una activación defectuosa de los linfocitos T, aunque la pérdida intrínseca de la función de los linfocitos B también contribuye a la patogenia. En las fases iniciales de la enfermedad el número de linfocitos es normal, y el principal defecto es la imposibilidad de sintetizar anticuerpos en respuesta a los antígenos polisacáridos independientes de los linfocitos T, debido a lo cual estos pacientes son especialmente susceptibles a las infecciones por bacterias piógenas encapsuladas. Los linfocitos (y las plaquetas) son menores de lo normal. Con el paso del tiempo los pacientes tienen números reducidos de linfocitos y una inmunodeficiencia más grave. El gen defectuoso responsable del síndrome de Wiskott-Aldrich codifica una proteína citoplásmica dominada WASP (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich), que se expresa exclusivamente en las células derivadas de la médula ósea y que interactúa con diversas proteínas, que incluyen moléculas adaptadoras distales al receptor del antígeno, como Grb-2 (véase capítulo 9), el complejo Arp2/3 que participa en la polimerización de la actina, y pequeñas proteínas G de la familia Rho que regulan la reorganización del citoesqueleto de actina. Los defectos de la activación y la formación de sinapsis en los linfocitos, y la movilidad defectuosa de todos los leucocitos, pueden explicar la inmunodeficiencia que se observa en este síndrome.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

La **enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X** es un trastorno que se caracteriza por la imposibilidad de eliminar el virus de Epstein-Barr (VEB), lo que en último término produce una mononucleosis infecciosa fulminante con la aparición de tumores de linfocitos B e hipogammaglobulinemia asociada. Aproximadamente en el 80% de los casos la enfermedad se debe a mutaciones del gen que codifica una molécula adaptadora denominada SAP (proteína asociada a SLAM), que se une a una familia de moléculas de la superficie celular que participan en la activación de los linfocitos NK y de los linfocitos T y B, y que incluye como prototipo la molécula de activación de la transducción de señales por los linfocitos (SLAM). SAP une las proteínas asociadas a la membrana SLAM y 2B4 (véase capítulo 8) a la cinasa de la familia Src FynT. Los defectos de SAP contribuyen a la atenuación de la activación de los linfocitos NK y T y da lugar a un aumento de la predisposición a padecer infecciones víricas. Aproximadamente en el 20% de los casos el defecto génico no reside en SAP, sino en el gen que codifica XIAP (inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X). El consiguiente aumento de la apóptosis de los linfocitos T y de los linfocitos NK da lugar a una marcada reducción de estos tipos celulares en los pacientes. Esta inmunodeficiencia se manifiesta la mayoría de las veces por infecciones graves por el VEB, que probablemente aparecen de forma oportunista debido a la naturaleza ubicua del VEB.

Defectos de la activación de los LTC y de los linfocitos NK: síndromes de linfohistiocitosis hemofagocítica familiar

Los síndromes de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) son un grupo de inmunodeficiencias potencialmente mortales que se caracterizan por una activación incontrolada de los LTC y de los macrófagos, de modo que la secreción de los gránulos de los linfocitos NK y de los LTC es defectuosa. Una característica tardía pero sorprendente de estos trastornos es la ingestión de los eritrocitos por los macrófagos activados (hemofagocitosis). Las mutaciones del gen de la perforina, así como las mutaciones de los genes que codifican la maquinaria celular que participa en la exocitosis de los gránulos, pueden contribuir a los fenotipos que se observan en este síndrome. *De forma específica, las mutaciones de RAB27A*, una pequeña guanosina trifosfatasa que participa en la fusión de las vesículas, y de *MUNC13-4*, que codifica un adaptador que participa en la exocitosis de los gránulos, alteran la fusión de los gránulos líticos con la membrana plasmática y de esta forma contribuyen a diversos subtipos de LHH. De forma similar, las mutaciones del gen de un componente del complejo de la proteína adaptadora citosólica AP-3 también pueden alterar el trasporte intracelular y contribuir a una forma de LHH. Se piensa que los linfocitos T y los macrófagos responden intensamente a los microorganismos para compensar los defectos de los LTC y de los linfocitos NK, y estas respuestas se manifiestan por hemofagocitosis y linfadenopatía en el contexto de la inmunodeficiencia.

Trastornos multisistémicos con inmunodeficiencia: ataxia telangiectasia

La inmunodeficiencia con frecuencia forma parte de una constelación de síntomas en diversos trastornos hereditarios. Los ejemplos de estos síndromes que ya se han analizado son el síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de DiGeorge. La **ataxia telangiectasia** es un trastorno recesivo autosómico que se caracteriza por marcha anormal (ataxia), malformaciones vasculares (telangiectasias), defectos neurológicos, aumento de la incidencia de tumores e inmunodeficiencia. Los defectos inmunitarios son *de gravedad variable y pueden afectar tanto a los linfocitos B* como a los linfocitos T. Los defectos inmunitarios humorales más frecuentes son la deficiencia de IgA y de IgG2. Los defectos de los linfocitos T, que habitualmente son menos pronunciados, se asocian a hipoplasia tímica. Los pacientes tienen infecciones bacterianas del aparato respiratorio superior e inferior, múltiples fenómenos de autoinmunidad y cánceres con una frecuencia creciente al avanzar la edad. El gen responsable de este trastorno está localizado en el cromosoma 11 y codifica una proteína denominada ATM (mutada en la ataxia telangiectasias) con una estructura análoga a la fosfatidilinositol-3 (PI-3) cinasa, que es una proteína cinasa. La proteína ATM puede activar los puntos de verificación del ciclo celular y la apoptosis en respuesta a las roturas del ADN bicatenario, y también se ha mostrado que contribuye a la estabilidad de los complejos de la rotura del la doble cadena del ADN durante la recombinación V(D)J. Debido a esas alteraciones de la reparación del ADN, la generación de receptores del antígeno también puede ser anormal.

Tratamientos de las inmunodeficiencias congénitas

El tratamiento actual de las inmunodeficiencias tiene dos objetivos: minimizar y controlar las infecciones y aportar los componentes defectuosos o ausentes del sistema inmunitario mediante transferencia adoptiva o trasplante. La **inmunización pasiva** con mezclas de gammaglobulinas es muy útil en los pacientes con agammaglobulinemia y ha permitido salvar la vida de muchos niños con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. El **trasplante de médula ósea** es actualmente el tratamiento de elección de muchas inmunodeficiencias y ha tenido éxito en el tratamiento de la IDCG con deficiencia de ADA, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de linfocito desnudo y la DAL. Tiene su máxima eficacia con una eliminación cuidadosa de los linfocitos T de la médula ósea y con la compatibilidad del HLA para prevenir *la enfermedad del injerto frente al huésped* (véase capítulo 16). Se ha intentado el tratamiento de aporte enzimático en las deficiencias de ADA y de PNP, y se han utilizado transfusiones de eritrocitos como fuente de las enzimas. Este abordaje ha producido mejorías clínicas transitorias en varios pacientes con IDCG autosómica. La inyección de ADA bovina conjugada con polietilenglicol para prolongar su semivida sérica ha tenido éxito en algunos casos, aunque los efectos beneficiosos habitualmente son breves.

En teoría, el tratamiento de elección de los trastornos congénitos de los linfocitos es sustituir gen defectuoso en las células progenitoras que se renuevan constantemente. La sustitución génica sigue siendo un objetivo lejano para la mayoría de las inmunodeficiencias humanas en el momento actual, a pesar de haberse realizado muchos intentos. Los principales obstáculos a este tipo de terapia génica son las dificultades para purificar las células progenitoras en estado de renovación, que son la diana ideal para la introducción del gen de sustitución, y la ausencia de un método para introducir los genes en las células para conseguir una expresión estable, prolongada y de nivel elevado. Se ha tratado a un número pequeño de pacientes con IDCG con trasplante autógeno de células de la médula ósea modificadas mediante ingeniería genética para que expresen el gen de una cadena γ_c normal. Sin embargo, algunos pacientes tratados han presentado leucemia, aparentemente debido a que el gen γ_c se introdujo adyacente a un oncogén y activó a este gen. En consecuencia, *el futuro del tratamiento genético de esta enfermedad es* incierto. Por motivos desconocidos, el tratamiento genético no ha tenido tanto éxito en el tratamiento de los pacientes con IDCG autosómica producida por mutaciones de la ADA.

INMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS (SECUNDARIAS)

Con frecuencia se producen defectos del sistema inmunitario debido a alteraciones que no son génicas, sino que se adquieren durante la vida (tabla 20-6). La más llamativa de estas alteraciones es la infección por el VIH, que se describe en el siguiente apartado. Las inmunodeficiencias adquiridas están producidas por dos tipos principales de mecanismos patogénicos. Primero, se puede producir inmunosupresión como complicación biológica de otra enfermedad. Segundo, se puede producir la denominada inmunodeficiencia yatrógena como complicación del tratamiento de otras enfermedades.

Las enfermedades en las que la inmunodeficiencia es una complicación frecuente incluyen malnutrición, neoplasias e infecciones. La malnutrición proteínica-calórica es muy frecuente en los países en desarrollo y se asocia a un deterioro de la inmunidad celular y humoral frente a los microorganismos. Buena parte de la morbimortalidad que afecta a los pacientes malnutridos se debe a las infecciones. No está bien establecida la base de la inmunodeficiencia, aunque es razonable suponer que los trastornos metabólicos globales de estos pacientes, producidos por una inges-

Tabla 20-6. Inmunodeficiencias adquiridas

Causa	Mecanismo
Infección por el virus de inmunodeficiencia humana	Eliminación de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$
Malnutrición proteínica-calórica	Los trastornos metabólicos inhiben la maduración y la función de los linfocitos
Radioterapia y quimioterapia antineoplásica	Reducción de los precursores de los linfocitos en la médula ósea
Afectación de la médula ósea por metástasis del cáncer y por leucemia	Reducción del lugar para la maduración de los leucocitos
Inmunosupresión por trasplantes y enfermedades autoinmunitarias	Reducción de la activación de los linfocitos
Esplenectomía	Reducción de la fagocitosis de los microorganismos

tión deficitaria de proteínas, grasas, vitaminas y minerales, afectará de forma adversa a la maduración y la función de las células del sistema inmunitario.

Los pacientes con cáncer generalizado y avanzado con frecuencia son susceptibles a la infección debido a un deterioro de las respuestas inmunitarias celulares y humorales frente a diversos microorganismos. Los tumores de la médula ósea, incluyendo los cánceres metastásicos en la médula ósea y las leucemias que se originan en la médula, pueden interferir con el crecimiento y la maduración de los linfocitos normales y de otros leucocitos. Además, los tumores pueden sintetizar sustancias que interfieren con la maduración o la función de los linfocitos. Un ejemplo de inmunodeficiencia asociada a una neoplasia maligna es el deterioro de la función de los linfocitos T que se observa con frecuencia en pacientes con un tipo de linfoma denominado enfermedad de Hodgkin. Este defecto se caracterizó por primera vez por la imposibilidad de poner en marcha una reacción de HSR tras la inyección intradérmica de varios antígenos frecuentes a los que se había expuesto previamente a los pacientes, como *Candida* o el toxoide tetánico. Otras mediciones *in vitro* de la función de los linfocitos T, como las respuestas proliferativas a los activadores policlonales, también están alteradas en los pacientes con enfermedad de Hodgkin. Esta deficiencia generalizada de las respuestas de HSR se denomina **anergia**. Se desconoce la causa de estas alteraciones de los linfocitos T.

Diversos tipos de infecciones producen inmunosupresión. Se sabe que virus diferentes al VIH producen un deterioro de las respuestas inmunitarias; los ejemplos incluyen el virus del sarampión y el virus linfotrófico de los linfocitos T humanos (HTLV-1). Ambos virus pueden infectar a los linfocitos, lo que puede ser la base de sus efectos inmunodepresores. Al igual que el VIH, el HTLV-1 es un retrovirus con tropismo por los linfocitos T CD4$^+$; sin embargo, en lugar de destruir los linfocitos T cooperadores, los transforma y produce una neoplasia maligna agresiva de linfocitos T denominada leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (LTA). Los pacientes con LTA tienen típicamente inmunodepresión grave con múltiples infecciones oportunistas. Las infecciones crónicas por *Mycobacterium tuberculosis* y por diversos hongos con frecuencia producen anergia frente a muchos antígenos. Las infecciones parasitarias crónicas también pueden producir inmunosupresión. Por ejemplo, los niños africanos con infecciones palúdicas crónicas tienen disminución de la función de los linfocitos T, lo que puede ser importante para la patogenia de los tumores malignos asociados al VEB (véase capítulo 17, cuadro 17-2).

La inmunosupresión yatrógena se debe la mayoría de las veces a tratamientos farmacológicos que destruyen o inactivan a los linfocitos. Algunos fármacos se administran con la intención de producir inmunosupresión en los pacientes, tanto para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como para prevenir el rechazo de los aloinjertos hísticos. Los fármacos antiinflamatorios e inmunodepresores que se utilizan con más frecuencia son los corticoesteroides y ciclosporina, respectivamente. A los pacientes con cáncer se les administran diversos fármacos quimioterápicos, y estos fármacos habitualmente son citotóxicos para los linfocitos tanto maduros como en desarrollo, así como para los precursores de granulocitos y monocitos. Por tanto, la quimioterapia antineoplásica casi siempre se acompaña de un período de inmunosupresión y de riesgo de infección. La inmunosupresión yatrógena y los tumores que afectan a la médula ósea son las causas más frecuentes de inmunodeficiencia en los países desarrollados.

Otra forma distinta de inmunosupresión adquirida se debe a la ausencia del bazo producida por la resección quirúrgica del órgano después de un traumatismo y como tratamiento de algunas enfermedades hematológicas, o por un infarto en la enfermedad drepanocítica. Los pacientes sin bazo son más proclives a las infecciones por algunos gérmenes, particularmente las bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*. Esta mayor tendencia a las infecciones se debe en parte a un defecto de la eliminación fagocítica de los microorganismos opsonizados y transportados por la sangre, que es una función fisiológica importante del bazo, y en parte a un defecto de las respuestas humorales debido a la ausencia de linfocitos B en la zona marginal.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El sida es la enfermedad producida por la infección por el VIH y se caracteriza por una profunda inmunodepresión con infecciones oportunistas y tumores malignos asociados, emaciación y degeneración del sistema nervioso central (SNC). El VIH infecta a diversas células del sistema inmunitario, como los linfocitos T cooperadores CD4$^+$, los macrófagos y las células dendríticas. El VIH se transformó en patógeno humano muy recientemente en relación con la mayoría de los demás patógenos humanos conocidos, y la epidemia del VIH se identificó por primera vez tan sólo a principios de los años ochenta. Sin embargo, el grado de morbimortalidad producido por el VIH y la influencia mundial de la infección por el VIH sobre los recursos sanitarios y económicos ya son muy elevados y siguen creciendo. El VIH ha infectado a 50-60 millones de personas y ha producido la muerte de más de 22 millones de adultos y niños. Más de 42 millones de personas viven con infección por el VIH y sida; de ellos, aproximadamente el 70% está en África y el 20% en Asia, y casi 3 millones mueren cada año por la enfermedad. Se estima que hay aproximadamente 14.000 nuevas infecciones al día, y en el año 2010 se sumarán de 50 a 75 millones de personas infectadas al ya elevado reservorio de casos en todo el mundo. La enfermedad es especialmente devastadora, porque cerca de la mitad de los aproximadamente 5 millones de casos nuevos cada año se produce en adultos jóvenes (15-24 años de edad). En consecuencia, el sida ha dejado aproximadamente 14 millones de huérfanos, y este número puede aumentar hasta 25 millones en 2010. Actualmente no hay ninguna vacuna o curación eficaz para el sida, aunque se han desarrollado nuevos tratamientos antirretrovíricos. En este capítulo se describen las propiedades moleculares y biológicas del VIH, la patogenia de la inmunodeficiencia inducida por el VIH y las características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades relacionadas con el VIH.

Características moleculares y biológicas del VIH

El VIH es un miembro de la familia de los lentivirus de los retrovirus animales. Los lentivirus, entre los que están el virus visna de las ovejas y los virus de la inmunodeficiencia bovina, felina y de los simios (VIS), pueden producir una infección latente a largo plazo de las células y efectos citopáticos a corto plazo, y todos ellos producen enfermedades lentamente progresivas y mortales que incluyen síndromes de emaciación y degeneración del SNC. Se han identificado dos tipos muy relacionados del VIH, denominados VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es con mucho la causa más frecuente del sida, aunque el VIH-2, que difiere en cuanto a estructura genómica y antigenicidad, produce un síndrome clínico similar.

Estructura y genes del VIH

Una partícula infecciosa del VIH está formada por dos cadenas idénticas de ARN contenidas dentro de un núcleo de proteínas víricas y rodeadas por una cubierta formada por una bicapa de fosfolípidos derivada de la membrana de las células del huésped, pero que incluye proteínas de membrana codificadas por el virus (figura 20-3). Tiene aproximadamente 9,2 kb de longitud y tiene la organización básica de las secuencias de ácidos nucleicos característica de todos los retrovirus conocidos (figura 20-4). Las repeticiones terminales largas (RTL) en ambos extremos del genoma regulan la expresión génica vírica, la integración del virus en el genoma del huésped y la replicación del virus. Las secuencias *gag* codifican las proteínas estructurales del núcleo. Las secuencias *env* codifican las glucoproteínas de la cubierta gp121 y gp41, que son necesarias para la infección de las células. Las secuencias *pol* codifican las enzimas transcriptasa inversa, integrasa y proteasa víricas necesarias para la replicación del virus. Además de estos genes de los retrovirus típicos, el VIH-1 también incluye otros seis genes reguladores, los genes *tat, rev, vif, nef, vpr* y *vpu*, cuyos productos regulan la reproducción del virus a varias formas. las funciones de estos genes se resumen en la figura 20-4.

Ciclo vital del virus

La infección de las células por el VIH comienza cuando la glucoproteína de la cubierta (Env) de una partícula vírica se une a CD4 y a un correceptor que pertenece a la familia del receptor de las quimiocinas (figura 20-5). Las partículas víricas que inician la infección habitualmente están en la sangre, el semen u otros líquidos corporales de un individuo y se introducen en otro individuo mediante contacto sexual, punción

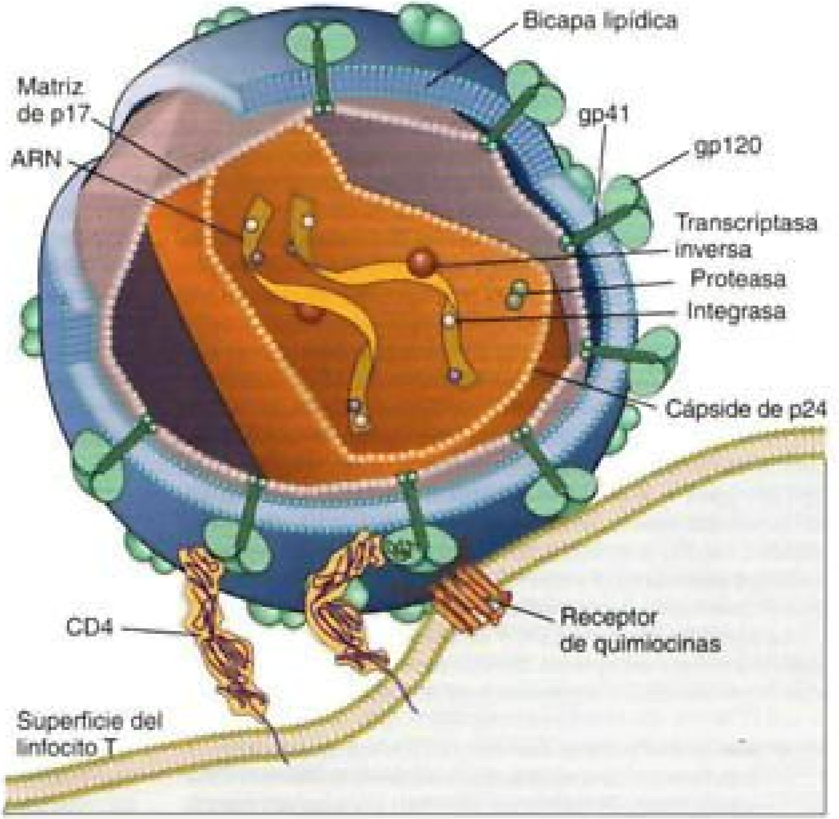
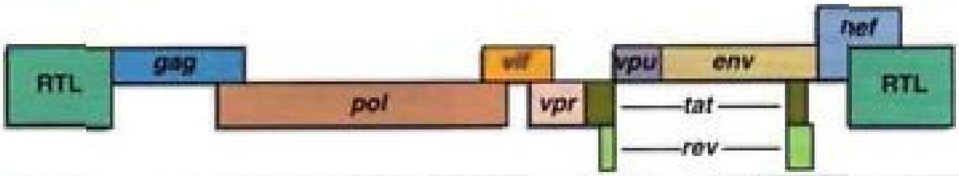


FIGURA 20-3 **Estructura del VIH-1.** Se muestra un virión del VIH-1 próximo a la superficie de un linfocito T. El VIH-1 está formado por dos cadenas idénticas de ARN (el genoma vírico) y sus enzimas asociadas, como la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa, empaquetados en un núcleo de forma cónica formado por la proteína de la cápside p24 rodeado por una matriz formada por la proteína p17, y todo ello rodeado por una cubierta, que es una membrana fosfolípida derivada de la célula anfitriona. Las proteínas de membrana codificadas por el virus (gp41 o y gp120) están unidas a la cubierta. CD4 y receptores de quimiocinas de la superficie de la célula anfitriona actúan como receptores para el VIH-1. (© 2000 Terese Winslow)



RTL	Transcripción del genoma vírico; integración del ADN vírico en el genoma de la célula anfitriona; punto de unión para los factores de transcripción del anfitrión
gag	Proteínas del núcleo y la matriz de la nucleocápside
pol	Transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y ribonucleasa
env	Proteínas de la cubierta del virus (gp120 y gp41)
vif	Supera el efecto inhibidor de las enzimas de la célula anfitriona (APOBEC3G), favorece la replicación vírica
vpr	Aumenta la replicación vírica; favorece la infección de los macrófagos por el VIH
tat	Necesario para la elongación de los transcritos víricos
rev	Favorece la exportación nuclear de los ARN víricos sometidos a ayuste incompleto
vpu	Inhibe la expresión de CD4 por las células del anfitrión; potencia la liberación del virus desde las células
nef	Inhibe la expresión de CD4 y del CPH de clase I por las células del huésped; estimula la liberación de virus infecciosos

Abreviaturas: env, cubierta; nef, efector negativo; pol, polimerasa; rev, regulador de la expresión génica vírica; RTL, repetición terminal larga; tat, activador de la transcripción; vif, factor de infectividad vírica; vpr, proteína vírica R; vpu, proteína vírica u.

FIGURA 20-4 Genoma del VIH-1. Los genes que están a lo largo del genoma lineal se indican por bloques de diferentes colores. Algunos genes utilizan parte de las mismas secuencias de otros genes, como se muestra por los bloques superpuestos, aunque que la ARN-polimerasa de la célula anfitriona los lee de forma diferente. Los bloques de color similar separados por líneas indican genes cuyas secuencias codificadoras están separadas en el genoma y precisan ayuste del ARN para producir ARNm funcional. (Adaptado de Greene W. AIDS and the immune system. Copyright 1993 por Scientific American, Inc. Todos los derechos reservados)

por agujas o transmisión transplacentaria. Env es un complejo formado por una subunidad transmembranaria gp41 y una subunidad gp120 externa asociada no covalentemente. Estas unidades se producen por la escisión proteolítica de un precursor gp160. El complejo Env se expresa en forma de estructura trimérica de tres pares de gp120/gp41. Este complejo media un proceso en múltiples pasos de fusión de la cubierta del virión con la membrana de la célula diana (figura 20-6). El primer paso de este proceso es la unión de las subunidades gp120 a las moléculas de CD4, lo que induce un cambio conformacional que favorece la unión secundaria de gp120 a un correceptor de quimiocinas. La unión al correceptor induce un cambio conformacional de gp41, lo que expone una región hidrófoba, denominada péptido de fusión, que se inserta en la membrana celular y permite que la membrana del virus se fusione con la membrana de la célula diana. Después de que el virus haya completado su ciclo vital en la célula infectada (que se describe más adelante), se liberan partículas víricas libres desde una célula infectada y se unen a una célula no infectada, propagando de esta forma la infección. Además, gp120 y gp41, que se expresan sobre la membrana plasmática de las células infectadas antes de que el virus se haya liberado, pueden mediar la fusión intercelular con una célula no infectada que expresa CD4 y correceptores, y el genoma del VIH se puede transmitir directamente entre las células fusionadas.

La identificación de CD4 y de los receptores de las quimiocinas como receptores del VIH procedió de varios métodos experimentales diferentes y de observaciones clínicas.

- Se sospechó por primera vez que CD4 era un receptor vírico debido a la destrucción selectiva de los linfocitos T CD4$^+$ en los individuos infectados por el VIH y la posterior demostración de que el VIH infecta sólo a los linfocitos CD4$^+$ *in vitro*. Estudios de unión a receptores utilizando moléculas biotecnológicas purificadas han establecido que gp120 se une específicamente CD4, y estudios mutacionales y estudios cristalográficos de rayos X han identificado las regiones de ambas moléculas que interactúan físicamente.
- Se sospechó por primera vez la necesidad de un correceptor además de CD4 para la infección por el VIH porque la expresión de CD4 humano biotecnológico en muchas líneas celulares no humanas no hacía que las células fueran susceptibles a la infección por el VIH, mientras que la fusión posterior con células humanas sí lo hacía. La demostración formal de que un receptor de quimiocinas puede actuar como cofactor para la entrada del VIH en una célula se obtuvo mediante el cribado de genotecas de ADN complementario (ADNc) humano para detectar su capacidad de hacer que una línea celular murina que expresaba CD4 humano pudiera ser infectada por una cepa de VIH con tropismo por una línea de linfocitos T. Un ADNc aislado mediante esta estrategia codificaba el receptor de quimiocinas CXCR4, que se une a las quimiocinas SDF-1α y SDF-1β.
- Simultáneamente a estos estudios se descubrió que factores solubles liberados por los linfocitos T CD8$^+$ podían suprimir la infección de los macrófagos por algunos aislados de VIH. Estos factores se identificaron como las quimiocinas RANTES (en función de la activación, expresada y secretada por los linfocitos T normales), MIP-1α (proteína inflamatoria de macrófagos-1α) y MIP-1β, todas las cuales se unen al receptor CCR5 e inhiben competitivamente la unión del virus. (La nomenclatura moderna de estas quimiocinas está en el capítulo 12.)

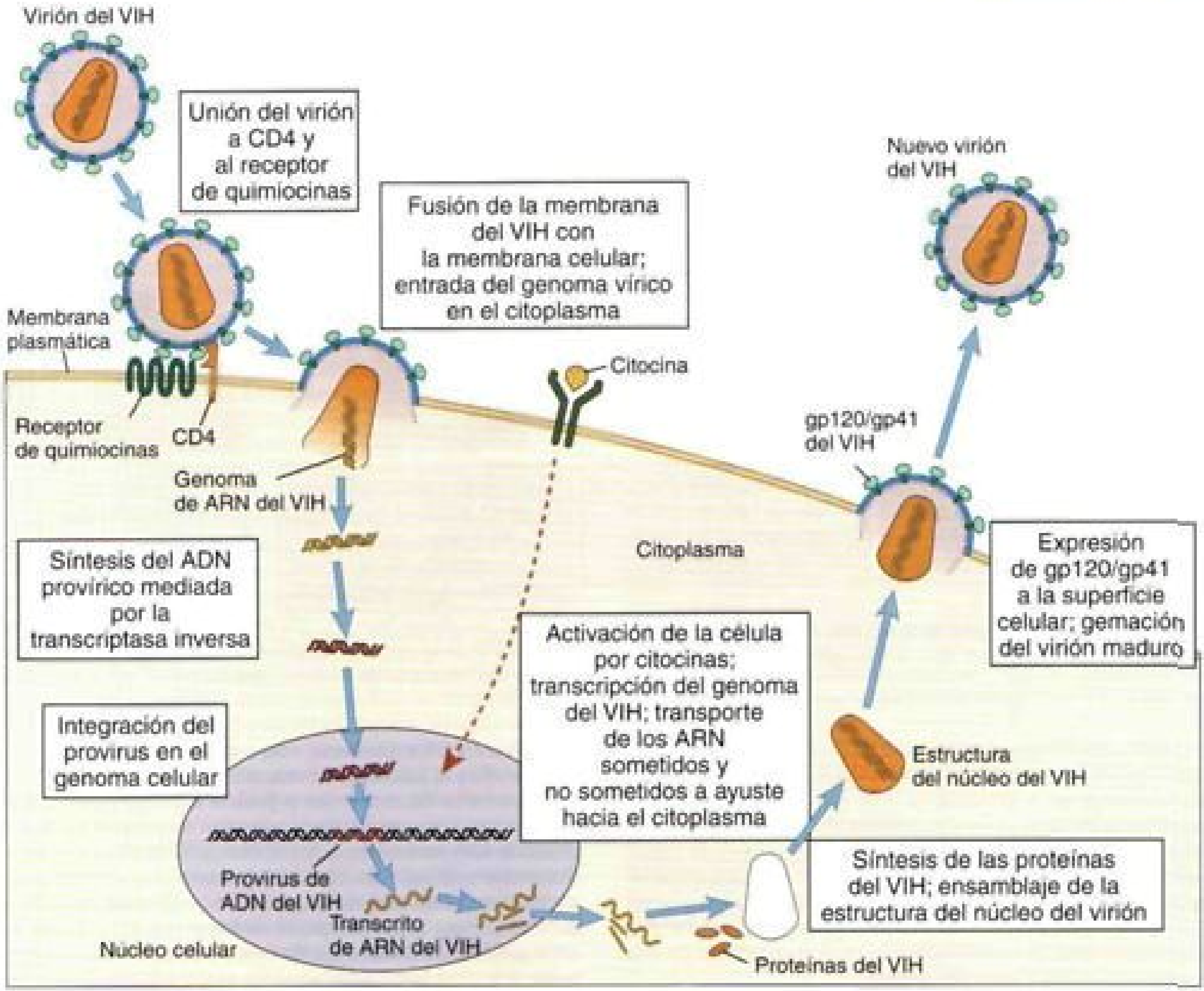

Virión del VIH
Unión del virión a CD4 y al receptor de quimiocinas
Membrana plasmática
Receptor de quimiocinas
CD4
Fusión de la membrana del VIH con la membrana celular; entrada del genoma vírico en el citoplasma
Citocina
Genoma de ARN del VIH
Síntesis del ADN provírico mediada por la transcriptasa inversa
Integración del provirus en el genoma celular
Provirus de ADN del VIH
Transcrito de ARN del VIH
Núcleo celular
Citoplasma
Activación de la célula por citocinas; transcripción del genoma del VIH; transporte de los ARN sometidos y no sometidos a ayuste hacia el citoplasma
Proteínas del VIH
Síntesis de las proteínas del VIH; ensamblaje de la estructura del núcleo del virión
Estructura del núcleo del VIH
Expresión de gp120/gp41 a la superficie celular; gemación del virión maduro
gp120/gp41 del VIH
Nuevo virión del VIH

FIGURA 20-5 **Ciclo vital del VIH.** Se muestran los pasos secuenciales del ciclo vital del VIH, desde la infección inicial de una célula huésped hasta la replicación vírica y la liberación de un nuevo virión. En aras de la claridad se muestra la producción y la liberación sólo de un nuevo virión. Una célula infectada realmente produce muchos viriones, cada uno de ellos capaz de infectar a otras células, lo que amplifica el ciclo infeccioso.

Los receptores de quimiocinas más importantes que actúan como correceptores del VIH son CXCR4 y CCR5. Se ha mostrado que más de siete receptores de quimiocinas diferentes actúan como correceptores para la entrada del VIH en las células, y otras diversas proteínas que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a las proteínas G con siete dominios transmembranarios, como el receptor del leucotrieno B_4, también pueden mediar la infección de las células por el VIH. Diferentes capas del VIH tienen diferentes tropismos por diferentes poblaciones celulares que se relacionan con la especificidad de las variantes de gp120 por diferentes receptores de quimiocinas. Todas las cepas del VIH pueden infectar a linfocitos T CD4$^+$ humanos recién aislados que son activados *in vitro* y replicarse dentro de ellos. Por el contrario, algunas cepas infectan principalmente a cultivos de macrófagos humanos, pero no a líneas continuas de linfocitos T (virus con tropismo por los macrófagos, o M-trópicos), mientras que otras cepas infectan líneas de linfocitos T, pero no macrófagos (virus T- trópicos). Algunas cepas del virus también infectan tanto a líneas de linfocitos T como a macrófagos (virus con tropismo dual). Los aislados de virus con tropismo por los macrófagos expresan una proteína gp120 que se une a CCR5, que se expresa en los macrófagos (y en algunos linfocitos T de memoria), mientras que los virus con tropismo por los linfocitos T se unen a CXCR4, que se expresa en líneas de linfocitos T. Las variantes del VIH se describen como X4 para la unión a CXCR4, R5 para la unión a CCR5 y R5X4 para la capacidad de unirse a ambos receptores de quimiocinas. En muchas personas infectadas por el VIH hay un cambio desde la producción de virus que utilizan CCR5 y que son predominantemente macrofagotrópicos al principio de la enfermedad hasta virus que se unen a CXCR4 y que tienen tropismo por líneas de linfocitos T en fases posteriores de la enfermedad. Las cepas T-trópicas tienden a ser más virulentas, probablemente porque infectan a los linfocitos T, y los reducen más en número que las cepas M-trópicas. La importancia de CCR5 en la infección por el VIH *in vivo* se confirma por el hallazgo de que las personas que no expresan este receptor por mutaciones genéticas son resistentes a la infección por el VIH.

Una vez que el virión del VIH entra en una célula, las enzimas del complejo de la nucleoproteína se activan y comienzan el ciclo reproductor del virus (véase figura 20-5).

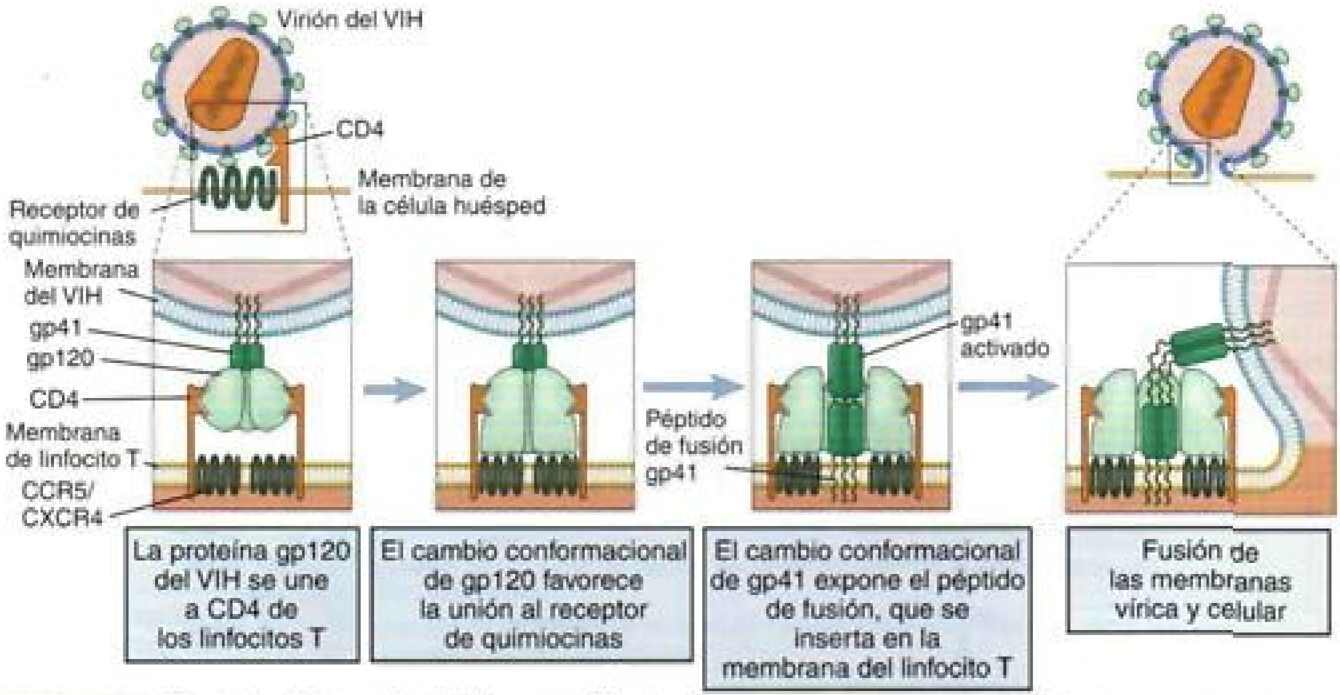

Virión del VIH
CD4
Membrana de la célula huésped
Receptor de quimiocinas
Membrana del VIH
gp41
gp120
CD4
Membrana de linfocito T
CCR5/ CXCR4
Péptido de fusión gp41
gp41 activado
La proteína gp120 del VIH se une a CD4 de los linfocitos T
El cambio conformacional de gp120 favorece la unión al receptor de quimiocinas
El cambio conformacional de gp41 expone el péptido de fusión, que se inserta en la membrana del linfocito T
Fusión de las membranas vírica y celular

FIGURA 20-6 Mecanismo de la entrada del VIH en una célula. En el modelo que se muestra, la unión a CD4 induce cambios conformacionales secuenciales en gp120 y gp41. Estos cambios favorecen la unión del virus al correceptor (un receptor de quimiocinas) y la fusión de las membranas del VIH-1 y de la célula huésped. El péptido de fusión de la proteína gp41 activada contiene aminoácidos hidrófobos que median su inserción en la membrana plasmática de la célula huésped.

El núcleo nucleoproteínico del virus se rompe, el genoma de ARN del VIH se transcribe en forma de ADN bicatenario por la transcriptasa inversa vírica, y el ADN vírico entra en el núcleo. La integrasa vírica también entra en el núcleo y cataliza la integración del ADN vírico en el genoma de la célula del huésped. El ADN del VIH integrado se denomina **provirus**. El provirus puede no transcribir durante meses o años, con una producción escasa o nula de nuevas proteínas séricas o viriones, y de esta forma la infección por el VIH de una célula individual puede ser latente.

La transcripción de los genes del provirus de ADN integrado es regulada por las RTL en dirección 5' a los genes estructurales del virus, y las citocinas y otros estímulos fisiológicos de los linfocitos T y los macrófagos potencian la transcripción de los genes del virus. Las RTL contienen secuencias de señales de poliadenilación, la secuencia promotora TATA y sitios de unión para dos factores de transcripción de las células del huésped, NF-κB y SP1. El inicio de la transcripción génica del VIH en los linfocitos T se asocia a la activación de los linfocitos T por antígenos o por citocinas. Por ejemplo, los activadores policlonales de los linfocitos T, como la fitohemaglutinina, y citocinas como la IL-2, el factor de necrosis tumoral (TNF) y la linfotoxina, estimulan la expresión génica del VIH en los linfocitos T infectados, y la IL-1, la IL-3, la IL-6, el TNF, la linfotoxina, el IFN-γ y el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) estimulan la expresión génica del VIH y la replicación del virus en los monocitos y macrófagos infectados. La estimulación de la transcripción génica del VIH por el RLT y por citocinas probablemente suponga la activación de NF-κB y su unión a secuencias de las RTL. Este fenómeno es importante para la patogenia del sida, porque la respuesta normal a un microorganismo de un linfocito T infectado de forma latente puede ser la forma en la que finaliza la latencia y comienza la producción del virus. De esta forma, las múltiples infecciones que adquieren los pacientes con sida estimulan la producción de VIH y la infección de más células.

La proteína Tat es necesaria para la expresión génica del VIH y actúa potenciando la producción de transcritos completos de ARN mensajero (ARNm) vírico. Incluso en presencia de señales óptimas para iniciar la transcripción, realmente se sintetiza una cantidad escasa o nula de moléculas de ARNm del VIH porque la transcripción de los genes del VIH por la ARN-polimerasa de los mamíferos es ineficiente y el complejo de la polimerasa habitualmente finaliza antes de que se haya completado el ARNm. La proteína Tat se une al ARNm naciente y aumenta varios cientos de veces la capacidad de procesamiento de la ARN polimerasa, lo que permite finalizar la transcripción para producir un ARNm vírico funcional.

La síntesis de partículas víricas infecciosas maduras comienza después de la producción de transcritos de ARN vírico completos y de que los genes víricos se hayan expresado como proteínas. Los ARNm que codifican las diversas proteínas del VIH proceden de un único transcrito cuya longitud abarca todo el genoma, mediante fenómenos de ayuste diferencial. La expresión génica del VIH se puede dividir en una fase temprana, durante la cual se expresan los genes reguladores, y una fase tardía, durante la cual se expresan los genes estructurales y se empaquetan los genomas víricos completos. Las proteínas Rev, Tat y Nef son productos génicos tempranos codificados por ARNm sometido a ayuste completo que son exportados desde el núcleo celular y traducidos en proteínas en el citoplasma poco después de la infección de una célula. Los genes tardíos incluyen *env*, *gag* y *pol*, que codifican los componentes estructurales del virus y se traducen a partir de ARN sometido a un solo paso de ayuste o no sometido a ayuste. La proteína Rev inicia el cambio desde la expresión génica temprana a la tardía, favoreciendo la exportación desde el núcleo celular de estos ARN de genes tardíos sometidos a ayuste incompleto. El producto del gen *pol* es una proteína precursora que es escindida de forma secuencial para formar las enzimas transcriptasa inversa, proteasa, ribonucleasa e integrasa. Como ya se ha mencionado, las proteínas transcriptasa inversa e integrasa son necesarias para sintetizar una copia en ADN del genoma de ARN vírico y para integrarlo como provirus dentro del genoma del huésped. El gen *gag* codifica una proteína de 55 kD, que es escindida proteolíticamente en los polipéptidos p24, p17 y p15 por la acción de la proteasa vírica codificada por el gen *pol*. Estos polipéptidos son las proteínas del núcleo del virus que son necesarias para el ensamblaje de las partículas víricas infecciosas. El principal producto del gen *env* es una glucoproteína de 160 kD (gp160), que es escindida por proteasas celulares dentro del retículo endoplásmico para dar las proteínas gp120 y gp41 necesarias para la unión del VIH a las células, como ya se ha señalado. El tratamiento farmacológico antirretrovírico actual para la enfermedad por el VIH incluye inhibidores de las enzimas transcriptasa inversa, proteasa e integrasa.

Después de la transcripción de varios genes víricos, las proteínas víricas se sintetizan en el citoplasma. El ensamblaje de las partículas virus infecciosas comienza después por el empaquetamiento de transcritos completos del ARN del genoma provírico dentro de un complejo nucleoproteínico que incluye las proteínas del núcleo *gag* y las enzimas codificadas por *pol* necesarias para el siguiente ciclo de integración. Este complejo nucleoproteínico se rodeará por una cubierta de membrana y se libera de la célula por un proceso de gemación desde la membrana plasmática. La velocidad de producción de virus puede alcanzar niveles suficientemente elevados para producir la muerte celular.

Los linfocitos T vírgenes son resistentes a la infección por el VIH, porque estos linfocitos contienen una forma activa de una enzima que introduce mutaciones en el genoma del VIH. Esta enzima ha recibido el nombre bastante difícil de APOBEC3G (complejo de edición similar al polipéptido catalítico de la enzima editora del ARNm de la apolipoproteína B-3). Es un miembro de una familia de citidina-desaminasas que inhiben la replicación vírica. APOBEC3G introduce mutaciones de citosina a uracilo en el ADN vírico que es sintetizado mediante transcripción inversa, y estas mutaciones inhiben la replicación posterior del ADN por mecanismos que no se han definido por completo. La activación de los linfocitos T convierte el APOBEC3G celular en un complejo inactivo de masa molecular elevada. El VIH ha evolucionado para contrarrestar este mecanismo de defensa celular: la proteína vírica Vif se une a APOBEC3G y favorece su degradación por las proteasas celulares.

Patogenia de la infección por el VIH y el sida

La enfermedad por el VIH comienza con la infección aguda, que es controlada sólo parcialmente por la respuesta inmunitaria adaptativa, y avanza hasta una infección progresiva crónica de los tejidos linfáticos periféricos (figura 20-7). Los virus entran típicamente a través de los epitelios de las

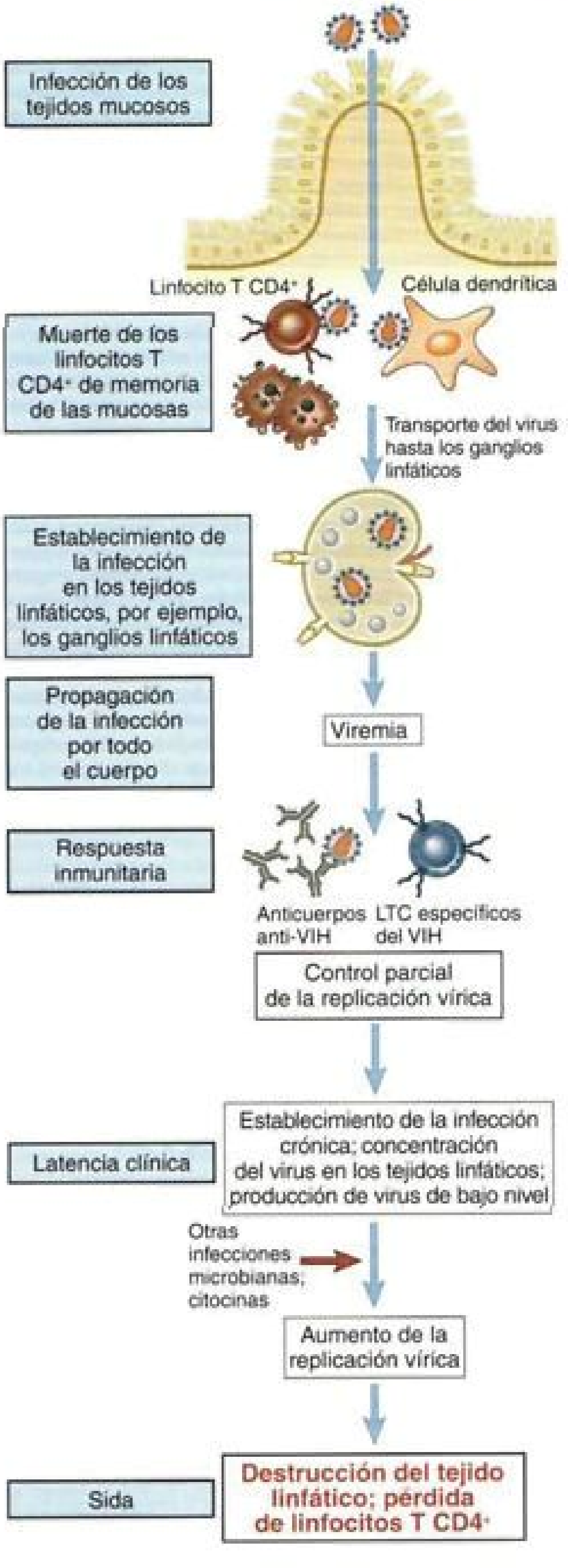

Infección de los tejidos mucosos
Linfocito T CD4+
Célula dendrítica
Muerte de los linfocitos T CD4+ de memoria de las mucosas
Transporte del virus hasta los ganglios linfáticos
Establecimiento de la infección en los tejidos linfáticos, por ejemplo, los ganglios linfáticos
Propagación de la infección por todo el cuerpo
Viremia
Respuesta inmunitaria
Anticuerpos anti-VIH
LTC específicos del VIH
Control parcial de la replicación vírica
Latencia clínica
Establecimiento de la infección crónica; concentración del virus en los tejidos linfáticos; producción de virus de bajo nivel
Otras infecciones microbianas; citocinas
Aumento de la replicación vírica
Sida
Destrucción del tejido linfático; pérdida de linfocitos T CD4+

FIGURA 20-7 Progresión de la infección por el VIH. La progresión de la infección por el VIH se correlaciona con la propagación del virus desde el punto de infección inicial hasta los tejidos linfáticos de todo el cuerpo. La respuesta inmunitaria del huésped controla de forma transitoria la infección aguda, aunque no impide el establecimiento de la infección crónica de las células de los tejidos linfáticos. La estimulación de las citocinas inducida por otros microorganismos actúa potenciando la producción de VIH y la progresión hasta el sida.

mucosas. Los fenómenos posteriores de la infección se pueden dividir en varias fases.

La infección aguda (temprana) se caracteriza por la infección de los linfocitos T CD4$^+$ de memoria (que expresan CCR5) de los tejidos linfáticos de las mucosas y la muerte de muchos linfocitos infectados. Como los tejidos mucosos son el principal reservorio de linfocitos T del cuerpo, y son el principal punto de residencia de los linfocitos T de memoria, esta pérdida local se refleja en una considerable pérdida de los linfocitos. De hecho, en las primeras 2 semanas de infección se puede destruir la mayoría de los linfocitos T CD4$^+$.

- Estudios de la infección por el virus de inmunodeficiencia de los simios en macacos han mostrado que en los primeros 4 días de la infección se infecta aproximadamente el 60% de los linfocitos T CD4$^+$ de memoria de las mucosas, y el 80% de estos linfocitos muere en la primera semana.

La transición desde la fase aguda a la fase crónica de la infección se caracteriza por la diseminación del virus, la viremia y la aparición de las respuestas inmunitarias del huésped. Las células dendríticas de los epitelios en los puntos de entrada del virus captan el virus y después migran hacia los ganglios linfáticos. Las células dendríticas expresan una proteína con un dominio de lectina de unión a manosa que puede ser particularmente importante para la unión a la cubierta del VIH y para el trasporte del virus. Cuando están en los tejidos linfáticos, las células dendríticas pueden transmitir el VIH a los linfocitos T CD4$^+$ mediante un contacto intercelular directo. Pocos días después de la primera exposición al VIH se puede detectar la replicación del virus en los ganglios linfáticos. Esta replicación produce una viremia, durante la cual hay grandes números de partículas del VIH en la sangre del paciente, acompañado de un síndrome agudo por el VIH que incluye diversos síntomas y signos inespecíficos típicos de muchas enfermedades víricas (se describen más adelante). La viremia permite que el virus se disemine por todo el cuerpo y que infecte a linfocitos T cooperadores, macrófagos y células dendríticas en los tejidos linfáticos periféricos. A medida que se propaga la infección por el VIH, el sistema inmunitario adaptativo pone en marcha respuestas inmunitarias humorales y celulares frente a los antígenos víricos, que se describirán más adelante. Estas respuestas inmunitarias controlan parcialmente la infección y la producción de virus, y este control se refleja en la disminución de la viremia hasta niveles bajos, pero detectables aproximadamente 12 semanas después de la exposición primaria.

En la fase de siguiente, crónica, de la enfermedad, los ganglios linfáticos y el bazo son los focos de la replicación continua del VIH y de destrucción celular (véase figura 20-7). Durante este periodo de la enfermedad el sistema inmunitario mantiene su competencia en su defensa frente a las infecciones por microorganismos oportunistas, y las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH son escasas o nulas. Por tanto, esta fase de la enfermedad por el VIH se denomina periodo de latencia clínica. Aunque la mayoría de los linfocitos T de la sangre periférica no alberga el virus, la destrucción de los linfocitos T CD4$^+$ dentro de los tejidos linfáticos progresa de forma continua durante el periodo latente, y el número de linfocitos T CD4$^+$ sanguíneos circulantes disminuye constantemente (figura 20-8). Más del 90% de los aproximadamente 10^{12} linfocitos T del cuerpo se encuentra normalmente en los tejidos linfáticos periféricos y de las mucosas, y se estima que el VIH destruye hasta 1 a 2 × 10^9 linfocitos T CD4$^+$ cada día. En las primeras fases de la evolución de la enfermedad el cuerpo puede seguir elaborando nuevos linfocitos T CD4$^+$ y, por tanto, los linfocitos T CD4$^+$ se pueden remplazar casi tan rápida-

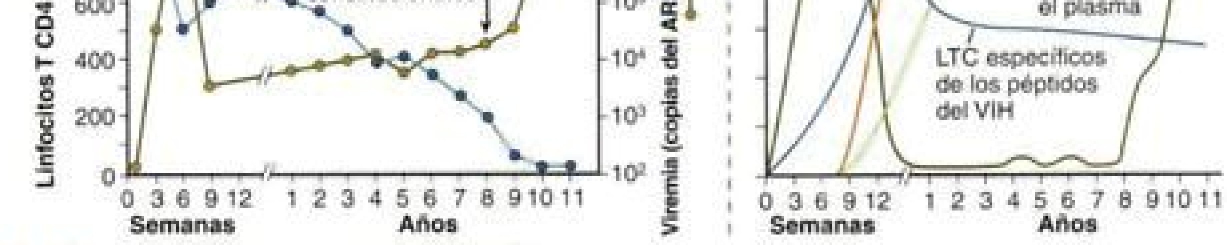


FIGURA 20-8 Evolución clínica de la enfermedad por el VIH. A. Viremia plasmática, recuento de los virus en la sangre y fases clínicas de la enfermedad. Aproximadamente 12 semanas después de la infección, los virus transportados por la sangre (viremia plasmática) se producen a concentraciones muy bajas (detectables únicamente mediante análisis sensibles de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa) y permanecen de esta forma durante muchos años. Sin embargo, el recuento de linfocitos T CD4$^+$ disminuye continuamente durante este período de latencia clínica debido a la replicación vírica activa y a la infección de los linfocitos T en los ganglios linfáticos. Cuando el recuento de los linfocitos T CD4$^+$ disminuye por debajo de un nivel crítico (aproximadamente 200/mm^3), el riesgo de infección y de otros componentes clínicos del sida es elevado. (Tomado de Pantaleo G, C Graziosi and AS Fancim. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. New England Journal of Medicine 328:327-335, 1993. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.) **B.** Respuesta inmunitaria frente a la infección por el VIH. Se puede detectar una respuesta de los LTC frente al VIH 2-3 semanas después de la infección inicial, y alcanza su máximo a las 9-12 semanas. Durante este tiempo se produce una expansión acentuada de los linfocitos T CD8^{2+} específicos del virus, y hasta el 10% de los LTC de un paciente pueden ser específicos del VIH a las 12 semanas. La respuesta inmunitaria humoral frente al VIH alcanza su máximo aproximadamente a las 12 semanas.

mente como se destruyen. En esta fase puede estar infectado hasta el 10% de los linfocitos T CD4$^+$ de los órganos linfáticos, aunque el número de linfocitos T CD4$^+$ circulantes que están infectados en cualquier momento puede ser menor del 0,1% de los linfocitos T CD4$^+$ totales de una persona. Finalmente, *durante un período de años, el ciclo continuo de infección por* el virus, muerte de los linfocitos T y nueva infección da lugar a una disminución continua del número de linfocitos T CD4$^+$ en los tejidos linfáticos y en la circulación.

Mecanismos de la inmunodeficiencia producida por el VIH

La infección por el VIH produce en último término un deterioro de la función de los sistemas inmunitarios adaptativo e innato. Los defectos más importantes se producen en la inmunidad celular, y se pueden atribuir a varios mecanismos, que incluyen los efectos citopáticos directos del virus y efectos indirectos.

Una causa importante de la pérdida de los linfocitos T CD4$^+$ en las personas infectadas por el VIH es el efecto citopático directo de la infección de estas células por el VIH. La muerte de los linfocitos T CD4$^+$ se asocia a la producción del virus en las células infectadas y es una causa importante de la disminución del número de estos linfocitos, especialmente en la fase temprana (aguda) de la infección. Se han descrito varios efectos *tóxicos directos del VIH sobre los linfocitos CD4$^+$ infectados:*

- El proceso de producción de virus, con expresión de gp41 en la membrana plasmática y gemación de las partículas víricas, puede dar lugar a un aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática y a la entrada de cantidades mortales de calcio, que induce la apoptosis, o la lisis osmótica de la célula producida por la entrada de agua.
- La producción de virus puede interferir con la síntesis proteínica celular y de esta manera llevar a la muerte celular.
- Las membranas plasmáticas de los linfocitos T infectados por el VIH se fusionan con los linfocitos T CD4$^+$ no infectados en virtud de interacciones entre gp120 y CD4, y se forman células gigantes multinucleadas o sincitios. El proceso de formación de sincitios inducida por el VIH puede ser mortal para los linfocitos T infectados por el VIH, así como para los linfocitos T CD4$^+$ no infectados que se fusionan con los linfocitos infectados. Sin embargo, este fenómeno se ha observado principalmente *in vitro*, y raras veces se ven sincitios en los tejidos de los pacientes con sida.

Se han propuesto otros mecanismos además de la lisis directa por los virus de los linfocitos T CD4$^+$ infectados para la disminución y la pérdida de función de estas células en las personas infectadas por el VIH. Un mecanismo que se ha propuesto se relaciona con la activación crónica de los linfocitos no infectados por las infecciones que son frecuentes en los pacientes infectados por el VIH y también por citocinas sintetizadas en respuesta a estas infecciones. La activación crónica de los linfocitos T puede predisponer a los linfocitos a la apoptosis; todavía no se ha definido la vía molecular que participa en este tipo de apoptosis (véase capítulo 11, cuadro 11-2). La muerte apoptósica de los linfocitos activados puede explicar la observación de que la pérdida de linfocitos T supera con mucho al número de linfocitos infectados por el VIH. Hay LTC específicos del VIH en muchos pacientes con sida, y estos linfocitos pueden destruir a los linfocitos T CD4$^+$ infectados. Además, anticuerpos frente a las proteínas de la cubierta del VIH pueden unirse a los linfocitos T CD4$^+$ infectados por el VIH y marcar a estos linfocitos para la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). La unión de gp120 al CD4 intracelular recién sintetizado puede interferir con el procesamiento normal de las proteínas en el *retículo endoplásmico y bloquear la expresión de CD4* en la superficie celular, lo que hace que estas células sean incapaces de responder a la estimulación antigénica. Otros mecanismos propuestos incluyen defectos de la maduración de los linfocitos T CD4$^+$ en el timo. Se desconoce la importancia relativa de estos mecanismos indirectos en la reducción de los linfocitos T CD4$^+$ en los pacientes infectados por el VIH, y hay controversia sobre este punto.

Los defectos funcionales del sistema inmunitario de los pacientes infectados por el VIH empeoran la inmunodeficiencia producida por la reducción de los linfocitos T CD4$^+$. Estos defectos funcionales incluyen disminución de las respuestas de los linfocitos T a los antígenos y respuestas inmunitarias humorales débiles, aun cuando la concentración sérica total de Ig pueda estar elevada. Los defectos se pueden deber a los efectos directos de la infección por el VIH sobre los linfocitos T CD4$^+$, incluyendo los efectos de la unión de la proteína gp120 soluble liberada de las células infectadas a células no infectadas. Por ejemplo, el CD4 que se ha unido a gp120 puede no estar disponible para interactuar con las moléculas del CPH de la clase II de las CPA y, por tanto, las respuestas de los linfocitos *T a los antígenos estarían inhibidas. De forma alternativa,* la unión de gp120 a CD4 puede proporcionar señales que inhiban la función de los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos T infectados por el VIH son incapaces de formar sinapsis estables con las CPA, y esto puede interferir también con la activación de los linfocitos T. Algunos estudios han demostrado que la proporción de linfocitos T secretores de IL-2 y de IFN-γ (linfocitos T$_H$1) disminuye en los pacientes infectados por el VIH, y que aumenta la proporción de linfocitos T secretores de IL-4 e IL-10 (similares a los linfocitos T$_H$2). Esta alteración del equilibrio de las respuestas de los linfocitos T$_H$1 y T$_H$2 puede explicar en parte la tendencia de las personas infectadas al VIH a las infecciones por microorganismos intracelulares, porque el IFN-γ activa la destrucción de esos microorganismos por los macrófagos y las citocinas de los linfocitos T$_H$2 pueden inhibirla. Los pacientes con infección por el VIH pueden tener mayor número de linfocitos T reguladores CD4$^+$ CD25$^+$, pero todavía no está claro si se trata de un hallazgo constante y si estos linfocitos realmente contribuyen a los defectos de la inmunidad.

La proteína Tat puede participar de algún modo en la patogenia de la inmunodeficiencia producida por el VIH. *Dentro de los linfocitos T, Tat puede interactuar con diversas* proteínas reguladoras, como el coactivador de la transcripción p300, y estas interacciones pueden interferir con funciones normales de los linfocitos T, como la síntesis de citocinas. Es notable que Tat no sólo entra en el núcleo de los linfocitos T infectados, sino que también puede salir a través de la membrana plasmática y entrar en células vecinas, interfiriendo de esta forma con la activación de los linfocitos T no infectados según un mecanismo paracrino.

Los macrófagos, las células dendríticas y las células dendríticas foliculares pueden tener también funciones importantes en la infección por VIH y en la progresión de la inmunodeficiencia.

- Los macrófagos expresan concentraciones mucho menores de CD4 que los linfocitos T cooperadores, aunque expresan los correceptores CCR5 y son susceptibles a la infección por el VIH. Sin embargo, los macrófagos son relativamente resistentes a los efectos citopáticos del VIH. Los macrófagos también pueden ser infectados por una vía independiente de gp120/gp41, como la fagocitosis de otras células infectadas o la endocitosis mediada por el receptor de Fc de viriones del VIH recubiertos de anticuerpos. Como los macrófagos pueden ser infectados, pero generalmente no son destruidos por el virus, se puede convertir en un reservorio del virus. De hecho, la cantidad de VIH asociado a macrófagos supera al virus asociado a los linfocitos T en la mayoría de los tejidos de pacientes con sida, incluyendo el encéfalo y el pulmón. Los macrófagos infectados por el VIH pueden tener una alteración de las funciones de presentación de antígenos y de la secreción de citocinas.

- Las células dendríticas también pueden ser infectadas *por el VIH. Al igual que los macrófagos, las células dendríticas* no son lesionadas directamente por la infección por el VIH. Sin embargo, estas células establecen un contacto íntimo con los linfocitos T vírgenes durante el transcurso de la presentación del antígeno. Se ha propuesto que las células dendríticas infectan a los linfocitos T vírgenes durante estos encuentros y de esta forma pueden convertirse en una vía importante de lesión de los linfocitos T.
- Las células dendríticas foliculares (CDF) de los centros germinales de los ganglios linfáticos y del bazo atrapan grandes cantidades de VIH en sus superficies, en parte por la unión de los virus recubiertos de anticuerpos mediada por el receptor de Fc. Aunque las CDF no son infectadas de forma eficiente, contribuyen a la patogenia de la inmunodeficiencia asociada al VIH de al menos dos formas. Primero, la superficie de las DFC es un reservorio de VIH que puede infectar a los macrófagos y los linfocitos T CD4⁺ en los ganglios linfáticos. Segundo, hay una alteración de las funciones normales de las CDF en las respuestas inmunitarias, y finalmente pueden ser destruidas por el virus. Aunque no se conocen los mecanismos de la muerte de las CDF inducida por el VIH, la consecuencia neta de la pérdida de la red de CDF en los ganglios linfáticos y en el bazo es una profunda alteración de la arquitectura del sistema linfático periférico.

Reservorios del VIH y recambio vírico

El virus que se detecta en la sangre de los pacientes lo producen principalmente linfocitos T CD4⁺ infectados de vida corta y, en menor medida, otras células infectadas. En los pacientes tratados con fármacos antirretrovíricos, y mediante la predicción con modelos matemáticos, se han observado tres fases de disminución de la viremia plasmática, y estas curvas de disminución se han utilizado para predecir la distribución del VIH en diferentes reservorios celulares. Se piensa que más del 90% del virus plasmático es producido por células de vida corta (semividas de aproximadamente 1 día), que muy probablemente sean linfocitos T CD4⁺ activados, *que son los principales reservorios y orígenes del virus* en los pacientes infectados. Aproximadamente el 5% de los virus del plasma lo producen los macrófagos, que tienen un recambio más lento (semivida de aproximadamente 2 semanas). Se ha propuesto que una pequeña fracción de los virus, tal vez tan sólo el 1%, está presente en los linfocitos T de memoria infectados de forma latente. Debido a la vida prolongada de los linfocitos de memoria, podría tardarse décadas en eliminar este reservorio de virus, aun cuando se bloquearan todas las nuevas rondas de infección.

Características clínicas de la enfermedad por el VIH

Se dispone de mucha información sobre la epidemiología y la evolución clínica de la infección por el VIH. A medida que mejora el tratamiento con fármacos antirretrovíricos, muchas de las manifestaciones clínicas están cambiando. En el siguiente apartado se describen las características «clásicas» de la infección por VIH, y se señalan los cuadros cambiantes cuando proceda.

Transmisión del VIH y epidemiología del sida

El VIH se transmite de una persona a otra por tres vías principales:

- El contacto sexual es la forma más frecuente de transmisión, tanto entre parejas heterosexuales (la forma de transmisión más frecuente en África y Asia) como entre parejas masculinas homosexuales. En el África subsahariana, donde la incidencia de la infección es la mayor del mundo (se estima que es de aproximadamente 10.000 casos nuevos al día), más de la mitad de las personas infectadas son mujeres.
- La transmisión del VIH de madre a hijo es responsable de la mayoría de los casos infantiles de sida. Este tipo de transmisión se produce la mayoría de las veces durante la vida intrauterina o durante el parto, aunque también es posible la transmisión a través de la leche materna.

Tabla 20-7. Características clínicas de la infección por el VIH

Fase de la enfermedad	Característica clínica
Enfermedad aguda por el VIH	Fiebre, cefalea, dolor de garganta con faringitis, linfadenopatía generalizada, exantema
Período de latencia clínica	Reducción del número de linfocitos T CD4⁺ en la sangre
Sida	**Infecciones oportunistas:** Protozoos (*Toxoplasma, Cryptosporidium*) Bacterias (*Mycobacterium avium, Nocardia, Salmonella*) Hongos (*Candida, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Pneumocystis*) Virus (citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster) **Tumores:** Linfomas (incluyendo linfoma de linfocitos B asociados al VEB) Sarcoma de Kaposi Carcinoma de cuello uterino **Encefalopatía** **Síndrome de emaciación**

Abreviaturas: sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VEB, virus de Epstein-Barr.

- La inoculación de un receptor con sangre o con hemoderivados infectados es también una forma frecuente de transmisión del VIH. Las agujas compartidas por los usuarios de drogas por vía intravenosa explican la mayoría de los casos de esta forma de transmisión. Con la introducción del cribado de laboratorio sistemático, la transfusión de sangre o de hemoderivados en el contexto clínico es responsable de una pequeña proporción de las infecciones por el VIH.

Los principales grupos de riesgo para la aparición de sida en EE. UU. incluyen varones homosexuales o bisexuales, usuarios de drogas por vía intravenosa, parejas heterosexuales de miembros de los otros grupos de riesgo e hijos nacidos de madres infectadas. Los profesionales sanitarios tienen un pequeño aumento del riesgo de infección.

Evolución clínica de la infección por VIH

La evolución de la enfermedad por el VIH se puede seguir midiendo la cantidad de virus en el plasma del paciente y por el recuento sanguíneo de linfocitos T CD4$^+$ (véase figura 20-8).

La fase aguda de la enfermedad, también denominada síndrome agudo por el VIH, es el período de viremia, que se caracteriza por síntomas inespecíficos de infección. Aparece en el 50%-70% de los adultos infectados típicamente de 3 a 6 semanas después de la infección. Se alcanza un máximo de virus plasmáticos y una reducción pequeña del recuento de linfocitos T CD4$^+$, aunque el número de linfocitos T CD4$^+$ sanguíneos con frecuencia vuelve a la normalidad. Sin embargo, en muchos pacientes la infección es oculta y no hay síntomas.

La fase crónica de latencia clínica puede durar muchos años. Durante este tiempo el virus está contenido dentro de los tejidos linfáticos, y la pérdida de los linfocitos T CD4$^+$ se corrige por la reposición a partir de los progenitores. Los pacientes están asintomáticos o tienen infecciones leves. En los primeros 2 a 6 meses después de la infección, la concentración plasmática del virus se estabiliza en un punto de ajuste particular, que difiere de unos pacientes a otros. El nivel del punto de ajuste vírico y el número de linfocitos T CD4$^+$ sanguíneos son factores predictivos de la progresión de la enfermedad que son útiles en la práctica clínica. A medida que la enfermedad avanzada, los pacientes se hacen sensibles a otras infecciones, y las respuestas inmunitarias frente a estas infecciones pueden estimular la producción de VIH y acelerar la destrucción de los tejidos linfáticos. Como ya se ha señalado, la transcripción génica del VIH se puede potenciar por estímulos que activan a los linfocitos T, como los antígenos y diversas citocinas. Las citocinas, como el TNF, que son sintetizadas por el sistema inmunitario innato en respuesta a las infecciones, son particularmente eficaces en el refuerzo de la producción de VIH. Por tanto, cuando el sistema inmunitario intenta erradicar a otros microorganismos, da lugar a su propia destrucción por el VIH.

La enfermedad por el VIH avanza hasta la fase final y casi invariablemente mortal, denominada sida, cuando el recuento sanguíneo de linfocitos T CD4$^+$ disminuye por debajo de 200 células/mm^3. La viremia del VIH puede aumentar mucho a medida que se acelera la replicación vírica a partir de otros reservorios sin ningún tipo de oposición. Los pacientes con sida tienen combinaciones de infecciones oportunistas, neoplasias, caquexia (síndrome de emaciación por el VIH), insuficiencia renal (nefropatía por el VIH) y degeneración del SNC (encefalopatía del sida) (tabla 20-7). Como los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ son esenciales para las respuestas celulares y humorales frente a diversos microorganismos, la pérdida de estos linfocitos es el principal motivo por el que los pacientes con sida se hacen proclives a muchos tipos diferentes de infección. Además, muchos de los tumores que aparecen en los pacientes con sida tienen una causa vírica, y su prevalencia en el contexto del sida refleja la imposibilidad del paciente infectado por el VIH de poner en marcha una respuesta inmunitaria eficaz frente a los virus oncógenos. La mayoría de las infecciosas oportunistas y de las neoplasias asociadas a la infección por el VIH aparecen después de que el recuento sanguíneo de linfocitos T CD4$^+$ disminuya por debajo de 200 células/mm^3. La caquexia se ve con frecuencia en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y se puede deber a los efectos de las citocinas inflamatorias (como el TNF) sobre el apetito y el metabolismo. La enfermedad del SNC en el sida se puede deber a la lesión neuronal por el virus o por las proteínas víricas desprendidas como gp120 y Tat, así como por los efectos de las citocinas elaboradas por las células de la microglía infectadas. Muchas de estas devastadoras consecuencias de la infección por el VIH, incluyendo las infecciones oportunistas y los tumores, se han reducido significativamente por el tratamiento antirretrovírico.

Aunque este resumen de la evolución clínica se puede aplicar a los casos más graves, la velocidad de progresión de la enfermedad es muy variable, y algunos pacientes no muestran progresión a largo plazo. Aún se desconocen los correlatos inmunitarios de la progresión variable. Además, el reciente tratamiento antirretrovírico ha modificado la evolución, y ha reducido mucho la incidencia de infecciones oportunistas graves (como *Pneumocystis*) y de tumores (como el sarcoma de Kaposi).

Respuestas inmunitarias frente al VIH

Se producen respuestas inmunitarias humorales y celulares específicas del VIH después de la infección, aunque generalmente proporcionan una protección escasa. De hecho, la respuesta temprana frente a la infección por VIH es similar en muchos aspectos a la respuesta inmunitaria frente a otros virus y permite eliminar de forma eficaz la mayor parte del virus presente en la sangre y en los linfocitos T circulantes. Sin embargo, es evidente que estas respuestas inmunitarias no pueden erradicar todo el virus, y la infección finalmente supera al sistema inmunitario en la mayoría de las personas. A pesar de la escasa eficacia de las respuestas inmunitarias frente al virus, es importante caracterizarlas por tres motivos. Primero, las respuestas inmunitarias pueden ser perjudiciales para el huésped, por ejemplo, mediante la estimulación de la captación de virus opsonizados por los linfocitos no infectados mediante endocitosis mediada por el receptor de Fc o por la erradicación de los linfocitos T CD4$^+$ que expresan antígenos víricos por los LTC CD8$^+$. Segundo, los anticuerpos frente al VIH son marcadores diagnósticos de la infección por VIH que se utilizan mucho con fines de cribado. Tercero, el diseño de vacunas eficaces para la inmunización frente al VIH precisa conocer los tipos de respuestas inmunitarias que tienen mayor probabilidad de ser protectores (los «correlatos de la protección»).

Se han descrito muchas respuestas inmunitarias innatas frente al VIH. Estas respuestas incluyen péptidos antimicrobianos (defensinas), linfocitos NK, células dendríticas (particularmente células dendríticas plasmocíticas que sintetizan IFN de tipo I) y el sistema del complemento. No se ha establecido la función de estas respuestas en la lucha contra la infección.

La respuesta inmunitaria adaptativa inicial frente a la infección por VIH se caracteriza por la expansión de linfoci-

tos T CD8$^+$ específicos para los péptidos del VIH. Hasta el 10% o más de los linfocitos T CD8$^+$ circulantes puede ser específicos del VIH durante las primeras fases de la infección. Estos LTC controlan la infección en la fase aguda (véase figura 20-8), pero en último término resultan ser ineficaces debido a la aparición de escape vírico (variantes con antígenos mutados). Aunque los linfocitos T CD4$^+$ también responden al virus, no está clara la importancia de esta respuesta.

Las respuestas humorales frente a diversos antígenos del VIH se pueden detectar en las primeras 6 a 9 semanas después de la infección. Las moléculas más inmunógenas del VIH que provocan respuestas humorales parecen ser las glucoproteínas de la cubierta, y se detectan títulos elevados de anticuerpos anti-gp120 y anti-gp41 en la mayoría de las personas infectadas por el VIH. Otros anticuerpos anti-VIH que se encuentran con frecuencia en el suero de los pacientes incluyen anticuerpos frente a p24, la transcriptasa inversa y los productos de los genes *gag* y *pol* (véase figura 20-8). Se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la evolución clínica de la infección por el VIH. Los anticuerpos más tempranos no son neutralizantes, y generalmente son inhibidores débiles de la infectividad o de los efectos citopáticos de los virus. Los anticuerpos neutralizantes frente a gp120 aparecen de 2 a 3 meses después de la infección primaria, pero incluso estos anticuerpos no pueden contener a un virus que es capaz de modificar rápidamente los epitopos más inmunodominantes de las glucoproteínas de su cubierta.

Mecanismos de la evasión inmunitaria del VIH

Es probable que la imposibilidad de erradicar la infección del VIH por las respuestas inmunitarias celulares y humorales se deba a varios factores. Es importante señalar que, debido a la depresión y la inhibición funcional de los linfocitos T CD4$^+$, las respuestas inmunitarias pueden estar demasiado alteradas para eliminar el virus. Además, varias características del VIH pueden ayudar al virus a escapar de la inmunidad de huésped.

- ***El VIH tiene una tasa de mutaciones muy elevada debido a una transcripción inversa sometida a errores, y de esta forma puede escapar a la detección por los anticuerpos o por los linfocitos T generados en respuesta a las proteínas víricas.*** Se ha estimado que en una persona infectada se producen cada día todas las posibles mutaciones puntuales del genoma vírico. Una región de la molécula gp120, denominada el bucle V3, es uno de los componentes con mayor variabilidad antigénica del virus; varía en aislados del VIH obtenidos de la misma persona en diferentes momentos. Además, las regiones del bucle V3 que son fundamentales para la entrada del virus y que, por tanto, mutan con menos frecuencia, no están expuestas fácilmente al sistema inmunitario humoral. Es posible que la respuesta inmunitaria del huésped pueda actuar como una presión selectiva que favorece la supervivencia con mayor variabilidad genética.
- ***Los linfocitos infectados por el VIH pueden escapar de los LTC mediante la inhibición de la expresión de las moléculas de CPH de la clase I.*** La proteína Nef del VIH inhibe la expresión de las moléculas de CPH clase I, principalmente favoreciendo la interiorización de estas moléculas.
- ***La infección por el VIH puede inhibir la inmunidad celular.*** Ya se ha mencionado previamente que en las personas infectadas, los linfocitos T_H2 específicos para el VIH y para otros microorganismos pueden expandirse en relación con los linfocitos T_H1. Como las citocinas de los linfocitos T_H2 inhiben la inmunidad celular, la consecuencia neta de este desequilibrio es una forma de alteración de la regulación (denominada desviación inmunitaria) que aumenta la susceptibilidad del huésped a la infección por microorganismos intracelulares, incluyendo el propio VIH. En la misma línea, mayores números de linfocitos T reguladores pueden inhibir las defensas del huésped.

Tratamiento y prevención del sida y obtención de vacunas

Se están realizando muchos trabajos de investigación para obtener reactivos que interfieran con el ciclo vital del virus. El tratamiento de la infección por el VIH del sida incluye actualmente la administración de tres clases de fármacos antivíricos, que se utilizan combinados y que actúan sobre moléculas víricas para las cuales no existen homólogos humanos. El primer tipo de fármaco que se utilizó de manera generalizada incluye los análogos de nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa. Estos fármacos incluyen análogos de los nucleósidos de desoxitimidina como 3'-azido- 3'-didesoxitimidina (AZT), análogos de los nucleósidos de desoxicitidina y análogos de desoxiadenosina. Cuando estos fármacos se utilizan solos demuestran con frecuencia su eficacia al reducir significativamente la concentración plasmática del ARN del VIH durante varios meses a años. Habitualmente no detienen la progresión de la enfermedad inducida por el VIH, en gran medida debido a la evolución del virus con formas mutadas de transcriptasa inversa que son resistentes a estos fármacos. Más recientemente se han desarrollado inhibidores de la proteasa vírica que bloquean el procesamiento de las proteínas precursoras para obtener las proteínas maduras de la cápside y del núcleo del virus. Cuando estos inhibidores de la proteasa se utilizan solos, aparecen rápidamente virus mutantes resistentes a sus efectos. Sin embargo, actualmente se utilizan los inhibidores de la proteasa combinados con dos nuevos inhibidores diferentes de la transcriptasa inversa. Este nuevo tratamiento con tres fármacos, denominado habitualmente TARGA (tratamiento antirretrovírico de gran actividad), ha resultado ser notablemente eficaz en la reducción del ARN vírico plasmático hasta concentraciones indetectables en la mayoría de los pacientes tratados hasta durante 3 años. Actualmente también se utiliza un inhibidor de la integrasa como parte del tratamiento antivírico. Aunque el tratamiento antirretrovírico ha reducido los títulos víricos hasta valores indetectables hasta durante 10 años en algunos pacientes, es poco probable que este tratamiento pueda eliminar el virus de todos los reservorios (especialmente los linfocitos infectados de vida prolongada), y en último término puede que aparezca resistencia a estos fármacos. Otros grandes problemas asociados a estos nuevos tratamientos farmacológicos, que dificultan su uso eficaz en muchas partes del mundo, son su coste elevado, sus complicados regímenes de administración y sus efectos adversos graves.

Las infecciones individuales que tienen los pacientes con sida se tratan con profilaxis, antibióticos y medidas de soporte adecuados. Con frecuencia es necesario un tratamiento antibiótico más agresivo que para infecciones similares en pacientes menos comprometidos.

Los esfuerzos para prevenir la infección por el VIH son muy importantes y potencialmente eficaces para controlar la epidemia del VIH. En EE. UU. el cribado sistemático de los hemoderivados para detectar una infección por el VIH en el donante ya ha reducido el riesgo de este modo de transmisión hasta cifras despreciables. Actualmente se han generalizado diversas medidas de salud pública para aumentar la utilización de preservativos y para reducir la utilización de agujas contaminadas por los usuarios de drogas por vía intravenosa. Tal vez las medidas preventivas más eficaces sean las campañas para aumentar el conocimiento del VIH por parte del público en general.

La obtención de una vacuna eficaz frente al VIH es una prioridad para las instituciones de investigación biomédica de todo el mundo. Esta tarea se ha visto complicada por la capacidad del virus de mutar y variar muchos de sus antígenos inmunógenos. Es probable que una vacuna eficaz tenga que estimular las respuestas humorales y celulares frente a los antígenos víricos que son fundamentales para el ciclo vital del virus. Para conseguir este objetivo se están estudiando varios métodos para la obtención de vacunas contra el VIH. Buena parte del trabajo preliminar se ha centrado en la infección de los macacos por el VIS, y ya se han obtenido vacunas eficaces frente al VIS. Este éxito es alentador porque el VIS está estrechamente relacionado desde el punto de vista molecular con el VIH y produce una enfermedad similar al sida en los macacos. Se han estudiado diversas vacunas con virus vivos con la esperanza de que pueden inducir respuestas intensas de los LTC. Estas vacunas incluyen virus híbridos biotecnológicos no virulentos formados en parte por secuencias de VIS y en parte por secuencias del VIH de virus que han sido atenuados mediante deleción de una o más partes del genoma vírico, como el gen *nef.* Una preocupación con las vacunas de virus vivos es su capacidad de producir enfermedad si no se atenúan por completo, y posiblemente después de la recombinación *in vivo* con el VIH de tipo natural para producir una variante patógena. Otro método que evita este problema de seguridad, pero que mantiene su eficacia en la inducción de inmunidad mediada por LTC, es la utilización de vectores víricos biotecnológicos vivos distintos al VIH que sean portadores de genes del VIH. Estudios preliminares en voluntarios humanos ya han mostrado que las vacunas con el virus de la viruela de los canarios que expresan varios genes del VIH-1 pueden inducir respuestas intensas de los LTC frente a los antígenos del VIH. También se han estudiado muchas vacunas de ADN; estas vacunas están formadas por combinaciones de genes estructurales y reguladores del VIS o del VIH empaquetadas en vectores de expresión de ADN de mamíferos. Las combinaciones de vacunas, como la inmunización inicial con una vacuna de ADN seguida por el refuerzo con un vector del virus de la viruela del canario que expresa genes del VIH, han permitido obtener algunos de los resultados más prometedores hasta la fecha. Las vacunas de subunidades de proteínas o péptidos biotecnológicos que desencadenan la síntesis de anticuerpos tienen poca utilidad en sí mismas, porque los anticuerpos con frecuencia no neutralizan los aislados clínicos del VIH. Es posible que estas vacunas puedan ser útiles si se administran junto a vacunas de virus vivos.

RESUMEN

- Las inmunodeficiencias están producidas por defectos congénitos o adquiridos de los linfocitos, los fagocitos y otros mediadores de la inmunidad adaptativa e innata. Estas enfermedades se asocian a un aumento de la predisposición a padecer infecciones, cuya naturaleza y gravedad dependen en gran medida de qué componente del sistema inmunitario está alterado y de la magnitud de la alteración.
- Los trastornos de la inmunidad innata incluyen defectos de la destrucción de los microorganismos por los fagocitos (p. ej., EGC y síndrome de Chédiak-Higashi), de la migración y adhesión de los leucocitos (p. ej., DAL) y de la transducción de señales por los RTT. Las deficiencias del complemento se han descrito en el capítulo 14.
- Las inmunodeficiencias combinadas graves incluyen defectos de la maduración de los linfocitos que afectan a los linfocitos T y B, y están producidas por defectos de la transducción de señales de las citocinas, alteraciones del metabolismo de las purinas, defectos de la recombinación V(D)J y mutaciones que afectan a la maduración de los linfocitos T.
- Las inmunodeficiencias humorales incluyen enfermedades producidas por defectos de la maduración o la activación de los linfocitos B, y por defectos de la cooperación linfocito T-linfocito B (síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X).
- Las inmunodeficiencias de los linfocitos T comprenden enfermedades en las que hay defectos de la expresión de las moléculas del CPH, los trastornos la transducción de señales de los linfocitos T e infrecuentes enfermedades en las que están alteradas las funciones de los LTC y de los linfocitos NK.
- El tratamiento de las inmunodeficiencias congénitas supone transfusiones de anticuerpos, trasplante de médula ósea o de células progenitoras, o aporte enzimático. La genoterapia puede mejorar el tratamiento en el futuro.
- Las inmunodeficiencias adquiridas están producidas por infecciones, malnutrición, cáncer diseminado y tratamiento inmunosupresor para el rechazo del trasplante o para enfermedades autoinmunitarias.
- El sida es una inmunodeficiencia grave producida por la infección por el VIH. Este virus de ARN infecta a los linfocitos T $CD4^+$, los macrófagos y las células dendríticas, y produce una disfunción masiva del sistema inmunitario. La mayor parte de la inmunodeficiencia del sida se puede atribuir a la pérdida de linfocitos T $CD4^+$.
- El VIH entra en las células uniéndose a la molécula CD4 y a un correceptor de la familia de los receptores de quimiocinas. Una vez en la célula, el genoma vírico es sometido a transcripción inversa para obtener ADN y se incorpora al genoma celular. La transcripción génica vírica y la reproducción vírica son estimuladas por señales que normalmente activan a la célula anfitriona. La producción de virus se acompaña de muerte celular.
- La fase aguda de la infección se caracteriza por la muerte de los linfocitos T $CD4^+$ de memoria de los

tejidos mucosos y la diseminación del virus hasta los ganglios linfáticos. En la fase latente posterior hay una replicación vírica reducida en los tejidos linfáticos y una pérdida lenta y progresiva de linfocitos T. La activación persistente de los linfocitos T favorece su muerte, lo que lleva a una pérdida rápida y a inmunodeficiencia en la fase crónica de la infección.

- La pérdida de linfocitos T $CD4^+$ en las personas infectadas por el VIH se debe a los efectos citopáticos directos del virus, a los efectos tóxicos de productos víricos como la proteína gp120 desprendida, y a efectos indirectos como la muerte celular inducida por la activación o la destrucción por los LTC de los linfocitos $CD4^+$ infectados.

- En las personas infectadas hay varios reservorios del VIH, que incluyen los linfocitos T $CD4^+$ activados de vida corta, los macrófagos de vida más prolongada y los linfocitos T de memoria infectados de forma latente y de vida muy prolongada.

- La pérdida de los linfocitos T $CD4^+$ inducida por el VIH da lugar a un aumento de la predisposición a padecer infecciones por diversos microorganismos oportunistas. Además, los pacientes infectados por el VIH tienen un aumento de la incidencia de tumores, particularmente sarcoma de Kaposi y linfoma de linfocitos B asociado al VEB, y con frecuencia aparece una encefalopatía, cuyo mecanismo no se conoce por completo.

- El VIH tiene una elevada tasa de mutaciones, lo que permite que el virus escape de las respuestas inmunitarias del huésped y sea resistente a los tratamientos farmacológicos. La variabilidad génica también plantea un problema para el diseño de una vacuna eficaz frente al VIH. La infección por el VIH se puede tratar con una combinación de inhibidores de las enzimas víricas.

Bibliografía seleccionada

Blackburn MR, and RE Kellems. Adenosine deanimase deficiency: *metabolic basis of immune deficiency and pulmonary* inflammation. Advances in Immunology 86:1–4, 2005.

Blankson JN, D Persaud, and RF Siliciano. The problem of viral reservoirs in HIV-1 infection. Annual Review of Medicine 53:557–593, 2002.

Bonilla FA, and RS Geha. Update on primary immunodeficiency diseases. Journal of Allergy and Clinical Immunology 117(Suppl):435–441, 2006.

Brenchley JM, DA Price, and DC Douek. HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? Nature Immunology 7:235–239, 2006.

Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Annual Review of Immunology 22:625–655, 2004.

Casanova JL, and L Abel. Inborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception. Journal of Experimental Medicine 202:197–201, 2005.

Castigli E, and RS Geha. Molecular basis of common variable immunodeficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology 117:740–746, 2006.

Chiu Y-L, and WC Greene. Multifaceted antiviral actions of APOBEC3 cytidine deaminase. Trends in Immunology 27:291–297, 2006.

Cunningham-Rundles C, and PP Ponda. Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. Nature Reviews Immunology 5:880–892, 2005.

Derdeyn CA, and G Silvestri. Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. Current Opinion in Immunology 17:366–373, 2005.

Fauci AS, D Mavilio, and S Kottilil. NK cells in HIV infection: paradigm for protection or targets for ambush. Nature Reviews Immunology 5:835–843, 2005.

Fischer A. Human primary immunodeficiency disease: a perspective. Nature Reviews Immunology 5:23–30, 2004.

Greene WC, and BM Peterlin. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: basic science as a passport to future therapy. Nature Medicine 8:673–680, 2002.

Groneberg DA, D Quarcoo, N Frossard, and A Fischer. Gene therapy for severe combined immunodeficiency. Annual Review of Medicine 56:585–602, 2005.

Grossman Z, M Meier-Schellersheim, AE Sousa, RM Victorino, and WE Paul. $CD4^+$ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? Nature Medicine 8:319–323, 2002.

Haase AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. Nature Reviews Immunology 5:783–792, 2005.

Janka GE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematology 10 Suppl 1:104–107, 2005.

Kilby JM, and JJ Eron. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. New England Journal of Medicine 348:2228–2238, 2004.

Koff WC, PR Johnson, DI Watkins, et al. HIV vaccine design: insights from live attenuated SIV vaccines. Nature Immunology 7:19–23, 2006.

Larsson M. HIV-1 and the hijacking of dendritic cells: a tug of war. Springer Seminars in Immunopathology 26:309–328, 2005.

Letvin NL. Progress towards an HIV vaccine. Annual Review of Medicine 56:213–223, 2005.

Letvin NL, and BD Walker. Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. Nature Medicine 9:861–866, 2003.

Lusso P. HIV and the chemokine system: 10 years later. EMBO Journal 25:447–456, 2006.

McCune JM. The dynamics of $CD4^+$ T-cell depletion in HIV disease. Nature 410:974–979, 2001.

McMichael AJ. HIV vaccines. Annual Review of Immunology 24:227–255, 2006.

McMichael AJ, and SL Rowland-Jones. Cellular immune responses to HIV. Nature 410:980–987, 2001.

Meischl C, and D Roos. The molecular basis of chronic granulomatous disease. Springer Seminars in Immunopathology 19:417–434, 1998.

Morra M, D Howie, M Simarro, et al. X-linked lymphoproliferative disease: *a progressive immunodeficiency: Annual Review* of Immunology 19:657–682, 2001.

Nixon DF, EM Aandahl, and J Michaelsson. CD4+CD25+ regulatory T cells in HIV infection. Microbes and Infection 7:1063–1065, 2005.

Ochs HD, and AJ Thrasher. The Wiskott-Aldrich Syndrome. Journal of Allergy and Clinical Immuology 117:725–738, 2006.

Peterlin MB, and D Trono. Hide, shield, and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication. Nature Reviews Immunology 3:97–107, 2003.

Puel A, K Yang, CL Ku, et al. Heritable defects of the human TLR signaling pathways. Journal of Endotoxin Research 11:220–224, 2005.

Reith W, and B Mach. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. Annual Review of Immunology 19:331–373, 2001.

Simon V, and DD Ho. HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy. Nature Reviews Microbiology 1:181–190, 2003.

Spritz RA. Genetic defects in Chédiak-Higashi syndrome and the beige mouse. Journal of Clinical Immunology 18:97–105, 1998.

Stebbing J, B Gazzard, and DC Douek. Where does HIV live? New England Journal of Medicine 350:1872–1880, 2004.

Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. Nature Medicine 9:853–860, 2003.

Apéndice I

GLOSARIO

Activadores policlonales. Sustancias capaces de activar múltiples clones de linfocitos, sea cual sea su especificidad antigénica. Entre los ejemplos de activadores policlonales figuran los anticuerpos anti-IgM en el caso de los linfocitos B y los anticuerpos anti-CD3, los superantígenos bacterianos y la FHA en el de los linfocitos T.

Adresina. Moléculas expresadas sobre las células endoteliales en diversos lugares anatómicos, que se unen a unos contrarreceptores de los linfocitos llamados receptores de alojamiento y dirigen la incorporación de los linfocitos específicos de un órgano. La molécula de adhesión celular de la mucosa adresina 1 (MadCAM-1) es un ejemplo de una adresina expresada en las placas de Peyer de la pared intestinal que se une a la integrina $\alpha_4\beta_7$ sobre los linfocitos T de alojamiento en el intestino.

Adyuvante. Sustancia, diferente a un antígeno, que potencia la activación de los linfocitos T al favorecer la acumulación y activación de las células presentadoras de antígenos (CPA) en un punto de exposición antigénica. Los adyuvantes fomentan la expresión de coestimuladores activadores de los linfocitos T y citocinas en las CPA, y también pueden prolongar la expresión de complejos péptido-CPH sobre su superficie.

Afinidad. Fuerza de unión entre un solo punto de enlace perteneciente a una molécula (p. ej., un anticuerpo) y un ligando (p. ej., un antígeno). La afinidad de una molécula X por un ligando Y está representada por la constante de disociación (K_d), que es la concentración necesaria de Y para ocupar los lugares de unión correspondientes a la mitad de las moléculas X presentes en una solución. Una K_d más pequeña indica una interacción de mayor afinidad o más potente, lo que exige una concentración menor del ligando para ocupar los puntos en cuestión.

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Inmunodeficiencia patológica, también llamada agammaglobulinemia de Bruton, caracterizada por un bloqueo en las primeras fases de maduración del linfocito B y por la ausencia de Ig sérica. Los pacientes sufren infecciones bacterianas piógenas. El proceso está causado por la existencia de mutaciones o eliminaciones en el gen que codifica el Btk, una enzima que participa en la transducción de señales en los linfocitos B en desarrollo.

Agonista parcial. Variante de un ligando peptídico de un RLT que no induce más que un subtipo de respuesta funcional en el linfocito T o unas respuestas completamente diferentes de las que provoca el péptido intacto (original). Por ejemplo, un agonista parcial puede estimular tan sólo la producción de una parte de las numerosas citocinas inducidas por el péptido natural o una respuesta cuantitativamente menor. Los péptidos agonistas parciales suelen ser péptidos sintéticos con un cambio en uno o dos de los aminoácidos de contacto para el RLT; también se llaman LPA.

Alelo. Una de las diversas formas de un gen presente en un *locus* cromosómico concreto. Una persona que sea heterocigótica para un *locus* tiene dos alelos diferentes, cada uno situado en un miembro distinto del par de cromosomas, uno heredado de su madre y el otro de su padre. Si un determinado gen posee muchos alelos diferentes en una población, se dice que el gen o el locus es polimorfo. El *locus* del CPH lo es mucho.

Alérgeno. Antígeno que despierta una reacción de hipersensibilidad inmediata (alérgica). Los alérgenos son proteínas o productos químicos ligados a proteínas, que provocan respuestas por anticuerpos IgE en las personas atópicas.

Alergia. Tipo de atopia o de enfermedad por hipersensibilidad inmediata, en la que suele quedar recogido el tipo de antígeno que la desencadena, como la alergia a la comida, la alergia a la picadura de una abeja y la alergia a la penicilina. Todos estos procesos están relacionados con la activación de los mastocitos o los basófilos generada por los antígenos.

Aloanticuerpo. Anticuerpo específico frente a un aloantígeno (es decir, un antígeno presente en algunas personas de una especie pero no en otras).

Aloantígeno. Antígeno celular o tisular que está presente en algunos miembros de una especie y no en otros, y que se identifica como ajeno cuando está situado sobre un aloinjerto. Los aloantígenos suelen ser productos de genes polimorfos.

Aloantisuero. Suero que contiene aloanticuerpos en una persona expuesta con antelación a un aloantígeno o más.

Aloinjerto. Injerto de un órgano o un tejido procedente de un donante que pertenezca a la misma especie que el receptor, pero no sea idéntico desde el punto de vista genético (lo mismo sucede con el alotrasplante).

Alojamiento linfocítico. Migración de los subconjuntos de linfocitos circulantes dirigida hacia un punto concreto en los tejidos. El alojamiento linfocítico está regulado por la expresión selectiva de unas moléculas de adhesión sobre los linfocitos, llamadas receptores de alojamiento, y la expresión en distintos lechos vasculares de unos ligandos endoteliales para estos receptores de alojamiento que son específicos de los tejidos, llamados adresinas. Por ejemplo, algunos linfocitos T se alojan de forma preferente en el tejido linfático intestinal (p. ej., en las placas de Peyer), y esta migración dirigida se encuentra regulada por la unión de la integrina VLA-4 situada sobre los linfocitos T a la adresina MadCAM presente sobre el endotelio de las placas de Peyer.

Alorreactivo. Reactivo a los aloantígenos; describe aquellos linfocitos T o aquellos anticuerpos de una persona que van a reconocer los antígenos situados sobre las células o los tejidos de otra persona con una constitución génica diferente.

Alotipo. Propiedad de un grupo de moléculas de la clase de los anticuerpos, definida por compartir un determinante antigénico particular presente en los anticuerpos de ciertas personas, pero no en los de otras. Estos determinantes se denominan alótopos. Los anticuerpos que comparten un alótopo concreto pertenecen al mismo alotipo. Muchas veces, alotipo también se emplea como sinónimo de alótopo.

Amiloide A sérico (SAA). Proteína de la fase aguda cuya concentración sérica asciende considerablemente en el marco de una infección o una inflamación, sobre todo debido a la inducción de su síntesis hepática por la IL-1 y el TNF. El SAA activa la quimiotaxia de los leucocitos, la fagocitosis y la adhesión a las células endoteliales.

Aminas biógenas. Compuestos no lipídicos de mas molecular baja, como la histamina, que comparten como rasgo estructural un grupo amino; se almacenan y liberan de los gránulos citoplásmicos de los mastocitos, e intervienen en muchos de los efectos biológicos ejercidos por las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas). (Las aminas biógenas a veces se denominan aminas vasoactivas.)

Aminoácidos de anclaje. Residuos aminoácidos en un péptido, cuyas cadenas laterales encajan en el interior de unas bolsas dentro de la hendidura de unión peptídica de una molécula del CPH. Las cadenas laterales se enlazan con los aminoácidos complementarios en la molécula del CPH y, por tanto, sirven para fijar el péptido a su hendidura.

Anafilaxia. Forma sistémica extrema de hipersensibilidad inmediata, en la que los mediadores de los mastocitos y los basófilos producen constricción bronquial, edema tisular masivo y colapso cardiovascular.

Anafilotoxinas. Fragmentos del complemento C5a, C4a y C3a generados durante su proceso de activación. Las anafilotoxinas se unen a unos receptores específicos en la superficie celular y favorecen la inflamación aguda al estimular la quimiotaxia de los neutrófilos y activar los mastocitos. En concentraciones elevadas, la cantidad de mastocitos activados es suficiente para imitar la anafilaxia.

Análisis de la protección frente a la ARNasa. Método sensible para detectar y cuantificar las copias de ARN mensajero (ARNm) correspondientes a unos genes concretos según la hibridación del ARNm frente a sondas de ARN radiomarcadas y la digestión del ARN sin hibridar por medio de la enzima ARNasa. Las cadenas de los ARN bicatenarios creados durante la reacción de hibridación resisten la degradación por la ARNasa y tienen un tamaño particular determinado por la longitud de la sonda. Pueden separarse mediante electroforesis en gel y detectarse y cuantificarse por autorradiografía.

Anergia. Estado de falta de respuesta ante la estimulación antigénica. En sentido clínico, la anergia describe la ausencia de las reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada dependiente de linfocitos T frente a los antígenos comunes. La anergia linfocítica (también denominada anergia clonal) es el fracaso de la reacción de los clones de linfocitos T o B contra el antígeno, y puede constituir un mecanismo para mantener la tolerancia inmunitaria frente a uno mismo.

Anergia clonal. Estado de insensibilidad antigénica de un clon de linfocitos T provocado de forma experimental por el reconocimiento del antígeno sin la presencia de otras señales más (coestimuladoras) necesarias para su actividad funcional. Se considera que la anergia clonal es un modelo para un mecanismo de tolerancia frente a los antígenos propios y también puede ser aplicable a los linfocitos B.

Angiogenia. Formación de vasos sanguíneos nuevos regulada por toda una disparidad de factores proteínicos elaborados por las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y que suele acompañar a la inflamación crónica.

Antagonista del receptor de la IL-1 (ar-IL-1). Inhibidor natural de la IL-1 producido por los fagocitos mononucleares, con una estructura homóloga a esta sustancia que se une a los mismos receptores, pero no ejerce ninguna acción biológica. Ya hay intentos en marcha que pretenden utilizar los inhibidores de la IL-1 para reducir la inflamación en enfermedades como la artritis reumatoide.

Anticuerpo. Tipo de molécula glucoproteica producida por los linfocitos B, también llamada inmunoglobulina (Ig), que se une a los antígenos, muchas veces con un elevado grado de especificidad y de afinidad. La unidad estructural básica de un anticuerpo está compuesta por dos cadenas pesadas idénticas y otras dos cadenas ligeras idénticas. Las regiones variables amino terminales de las cadenas pesadas y ligeras forman los lugares de unión para los antígenos, mientras que las regiones constantes carboxiterminales de las cadenas pesadas interaccionan para diversas funciones con otras moléculas del sistema inmunitario. Todas las personas tienen millones de anticuerpos diferentes, cada uno dotado de un lugar de unión específico al antígeno. Los anticuerpos segregados cumplen diversas funciones efectoras, como neutralizar los antígenos, activar el complemento y fomentar la destrucción de los microbios dependiente de los leucocitos.

Anticuerpo humanizado. Anticuerpo monoclonal codificado por un gen híbrido recombinado y compuesto por los lugares de unión al antígeno pertenecientes a un anticuerpo monoclonal murino más la región constante de un anticuerpo humano. Los anticuerpos humanizados tienen menos probabilidades de desencadenar una respuesta de antianticuerpos en el hombre que los anticuerpos monoclonales de ratón; en la clínica se emplean para el tratamiento de los tumores y del rechazo al trasplante.

Anticuerpo monoclonal. Anticuerpo que es específico frente a un antígeno y lo produce un hibridoma de linfocitos B (una línea celular derivada de la fusión de un solo linfocito B normal con una línea tumoral de linfocitos B inmortales). Los anticuerpos monoclonales se utilizan mucho en investigación y en el diagnóstico y el tratamiento clínicos.

Anticuerpos naturales. Anticuerpos IgM, producidos básicamente por los linfocitos B-1, que son específicos para las bacterias habituales del medio y del tubo digestivo. Las personas normales poseen anticuerpos naturales sin ningún signo de infección, que sirven como mecanismo de defensa preformado contra aquellos microbios capaces de atravesar con éxito las barreras epiteliales. Parte de estos anticuerpos presentan una reacción cruzada con los antígenos de grupo sanguíneo ABO y son los responsables de las reacciones contra una transfusión.

Antígeno. Molécula que se une a un anticuerpo o a un RLT. Los antígenos que se ligan a los anticuerpos abarcan todos los tipos de moléculas. Los RLT sólo fijan fragmentos peptídicos de proteínas que forman un complejo con las moléculas del CPH; el ligando peptídico y la proteína original de la que deriva se denominan antígenos del linfocito T.

Antígeno carcinoembrionario (CEA, CD66). Proteína de membrana muy glucosilada; el aumento de su expresión en *muchos carcinomas de colon, páncreas, estómago y* mama culmina en un ascenso de sus concentraciones séricas. La concentración sérica del CEA se emplea como medida para vigilar la persistencia de un carcinoma metastásico o su recidiva después del tratamiento. Como la expresión del CEA es normalmente alta en muchos tejidos durante la vida fetal, pero queda reducida en los adultos, excepto en las células tumorales, se denomina antígeno tumoral oncofetal.

Antígeno dependiente de los linfocitos T. Antígeno que precisa de los linfocitos B y los linfocitos T cooperadores para estimular una respuesta por anticuerpos. Los antígenos dependientes de los linfocitos T son antígenos proteínicos que contienen unos epítopos reconocidos por los linfocitos T y otros reconocidos por los linfocitos B. Los linfocitos T cooperadores producen citocinas y moléculas de la superficie celular que estimulan el crecimiento de los linfocitos B y su diferenciación en células secretoras de anticuerpos. Las respuestas inmunitarias humorales frente a los antígenos dependientes de los linfocitos T se caracterizan por el intercambio de isotipo, la maduración de la afinidad y la memoria.

Antígeno específico tumoral. Antígeno cuya expresión queda restringida a un tumor concreto y no sucede en las células normales. Los antígenos específicos tumorales pueden servir como diana para las respuestas inmunitarias antitumorales.

Antígeno independiente de los linfocitos T. *Antígenos no* proteínicos, como los polisacáridos y los lípidos, capaces de estimular las respuestas de los anticuerpos sin necesidad de recurrir a los linfocitos T cooperadores específicos para un antígeno. Los antígenos independientes de los linfocitos T suelen contener múltiples epítopos idénticos que pueden tender enlaces cruzados con las Ig de la membrana de los linfocitos B y activar así estas células. Las respuestas inmunitarias humorales a los antígenos independientes de los linfocitos T muestran un intercambio entre los isotipos de la cadena pesada o una maduración de la afinidad relativamente escasos, dos procesos que requieren las señales de los linfocitos T cooperadores.

Antígeno oncofetal. Proteínas expresadas en grandes cantidades por algunos tipos de células cancerosas, así como en los tejidos normales en desarrollo (fetales), pero no en los adultos. Los anticuerpos específicos frente a estas proteínas se emplean a menudo en la identificación histopatológica de los tumores o para seguir la evolución del crecimiento tumoral en los pacientes. El CEA (CD66) y la α-fetoproteína son los dos antígenos oncofetales expresados habitualmente en determinados carcinomas.

Antígeno de trasplante específico de tumor (ATET). Antígeno expresado en las células tumorales de los animales de experimentación, que puede detectarse mediante la inducción del rechazo inmunitario contra los trasplantes tumorales. Los ATET se definieron en un principio a partir de los sarcomas de origen químico provocados en los roedores, al demostrarse que estimulan el rechazo de los tumores trasplantados a cargo de los LTC.

Antígenos de grupo sanguíneo ABO. Antígenos glucoesfingolipídicos presentes en numerosos tipos de células, incluidos los glóbulos rojos. Varían entre los distintos individuos, según los alelos heredados que codifican las enzimas necesarias para su síntesis. Los antígenos ABO funcionan como aloantígenos responsables de las reac*ciones frente a una transfusión sanguínea y del rechazo* hiperagudo de los aloinjertos.

Antígenos de grupo sanguíneo Rh. Sistema complejo de aloantígenos proteínicos expresados en las membranas de los glóbulos rojos, que están en el origen de las reacciones desencadenadas por una transfusión y de la enfermedad hemolítica del recién nacido. El antígeno Rh más importante en la clínica se designa como D.

Antígenos leucocíticos humanos (HLA). Moléculas del CPH expresadas sobre la superficie de las células humanas. Las moléculas del CPH humano se identificaron por primera vez como aloantígenos en la superficie de los glóbulos blancos (leucocitos) que se unen a los anticuerpos séricos de las personas expuestas con antelación a las células de otra persona (p. ej., sus madres o los receptores de una transfusión).

Antisuero. Suero de una persona inmunizada con antelación frente a un antígeno, que contiene anticuerpos específicos frente a ese antígeno.

Apoptosis. Proceso de muerte celular caracterizado por la degradación del ADN, con condensación y fragmentación nuclear, y formación de vesículas en la membrana, que conduce a la fagocitosis de la célula sin provocar una respuesta inflamatoria. Este tipo de muerte celular es importante en la producción de los linfocitos, la regulación de sus respuestas contra los antígenos extraños y la conservación de la tolerancia frente a los antígenos propios.

Arterioesclerosis del injerto. *Oclusión de las arterias del in*jerto ocasionada por la proliferación de las células del músculo liso en la íntima. Este proceso resulta evidente en un plazo de 6 meses a un año desde el trasplante, y es el responsable del rechazo crónico contra los injertos de los órganos vascularizados. Probablemente su mecanismo derive de una respuesta inmunitaria crónica frente a los aloantígenos de la pared vascular. La arterioesclerosis del injerto también se denomina arterioesclerosis acelerada.

Artritis reumatoide. Enfermedad autoinmunitaria caracterizada básicamente por una lesión inflamatoria de las articulaciones y a veces por una inflamación de los vasos sanguíneos, los pulmones y otros tejidos. En el revestimiento de la articulación inflamada (membrana sinovial) se observan linfocitos T $CD4^+$, linfocitos B activados y células plasmáticas, y en el líquido sinovial (articular) existen numerosas citocinas proinflamatorias, como IL-1 y el TNF.

Asa hipervariable (región hipervariable). Segmentos cortos integrados por unos 10 aminoácidos y contenidos en las regiones variables de las proteínas de los anticuerpos o los RLT, que forman una estructura en asa para entrar en contacto con el antígeno. En cada cadena pesada y ligera del anticuerpo y en cada cadena del RLT hay tres asas hipervariables, también llamadas CDR. La mayor parte de la variabilidad entre los diferentes anticuerpos o RLT radica en el interior de estas asas.

Asma bronquial. *Enfermedad inflamatoria que suele estar* causada por reacciones repetidas de hipersensibilidad inmediata en el pulmón, que llevan a una obstrucción reversible e intermitente de las vías respiratorias, una inflamación bronquial crónica por eosinófilos, y una hipertrofia e hiperreactividad de las células del músculo liso bronquial.

Atopia. Propensión de una persona a producir anticuerpos IgE como reacción frente a diversos antígenos ambientales, y a generar intensas respuestas de hipersensibilidad inmediata (alérgicas). Las personas que tienen una alergia frente a los antígenos ambientales, como el polen o el polvo del hogar, reciben la denominación de atópicas.

Autoanticuerpo. Anticuerpo producido en una persona que es específico frente a un antígeno propio. Los autoanticuerpos pueden ocasionar lesiones en las células y los tejidos, y surgen en exceso durante las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico.

Autoinjerto. Injerto de un tejido o de un órgano en el que el donante y el receptor son la misma persona. En la medicina clínica a menudo se llevan a cabo autoinjertos de médula ósea y de piel.

Autoinmunidad. Estado de reactividad del sistema inmunitario adaptativo frente a los antígenos propios, que aparece cuando los mecanismos de autotolerancia fallan.

Autotolerancia. Insensibilidad del sistema inmunitario adaptativo frente a los antígenos propios, básicamente a raíz de la inactivación o la muerte de los linfocitos reactivos contra ellos, inducida por la exposición a dichos antígenos propios. La autotolerancia representa un rasgo cardinal del sistema inmunitario normal, y su fallo genera las enfermedades autoinmunitarias.

Avidez. Potencia total de la interacción entre dos moléculas, como un anticuerpo y un antígeno. La avidez depende de la afinidad y de la valencia de las interacciones. Por tanto, puede ser mucho mayor la avidez de un anticuerpo IgM pentamérico frente a un antígeno polivalente, pues está dotado de 10 lugares de unión antigénica, que la de una molécula IgG dimérica para el mismo antígeno. La avidez puede utilizarse para describir la fuerza de las interacciones intercelulares, que tienen lugar a través de numerosas interacciones de unión entre las moléculas de la superficie celular.

β_2-microglobulina. Cadena ligera de la molécula del CPH de la clase I. La β_2-microglobulina es una proteína extracelular codificada por un gen no polimorfo ajeno al CPH, desde el punto de vista estructural es homóloga a un dominio de las Ig, y no varía entre el conjunto de moléculas de la clase I.

Bacteria intracelular. Bacteria que sobrevive o se reproduce en el interior de las células, normalmente en los endosomas. La principal defensa contra las bacterias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, es la inmunidad celular.

Bacterias piógenas. Bacterias que, como los estreptococos y los estafilococos grampositivos, provocan reacciones inflamatorias con abundantes leucocitos polimorfonucleares (que dan origen a la formación de pus). Las respuestas de los anticuerpos frente a estas bacterias potencian mucho la eficacia de la inmunidad innata en sus mecanismos efectores para la eliminación de las infecciones.

Basófilo. Tipo de granulocito circulante derivado de la médula ósea, con unas semejanzas estructurales y funcionales frente a los mastocitos, que posee gránulos cuyo contenido comparte muchos de sus mismos mediadores de la inflamación y expresa un receptor de Fc de afinidad alta para la IgE. Los basófilos recogidos en las zonas tisulares donde está presente el antígeno pueden intervenir en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Bazo. Órgano linfático secundario situado en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. El bazo es el punto fundamental donde tienen lugar las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los antígenos transportados por la sangre. Su pulpa roja está compuesta por unos sinusoides vasculares llenos de sangre, tapizados por fagocitos activos que ingieren los antígenos opsonizados y los glóbulos rojos alterados. La pulpa blanca contiene linfocitos y folículos linfáticos donde se activan los linfocitos B.

C1. Proteína sérica del sistema del complemento compuesta de varias cadenas polipeptídicas, que pone en marcha la vía clásica de activación del complemento al fijarse a las porciones Fc de los anticuerpos IgG o IgM que se hayan unido a un antígeno.

C3. La proteína central y más abundante del sistema del complemento; participa en las cascadas de la vía clásica y la alternativa. El C3 sufre una degradación proteolítica durante la activación del complemento para generar un fragmento C3b, que se une de forma covalente a las superficies de la célula o el microbio, y un fragmento C3a, que posee diversas actividades proinflamatorias.

C3-convertasa. Complejo enzimático multiproteínico generado en los primeros pasos de las vías clásica o alternativa de la activación del complemento. La C3-convertasa degrada el C3, lo que da lugar a sus dos productos proteolíticos, llamados C3a y C3b.

C5-convertasa. Complejo enzimático multiproteínico generado por la unión del C3b a la C3-convertasa. La C5-convertasa degrada el C5 y pone en marcha los últimos pasos de la activación del complemento que llevan a la formación del complejo de ataque a la membrana y a la lisis celular.

Cadena ζ. Proteína transmembranosa expresada en los linfocitos T como parte del complejo RLT, que contiene ITAM en su cola citoplásmica y se une a la tirosina cinasa PAZ-70 durante la activación de los linfocitos T.

Cadena invariable (I_i). Proteína no polimorfa que se une a las moléculas recién sintetizadas del CPH de la clase II en el retículo endoplásmico. La cadena invariable impide que los péptidos presentes en él ocupen la hendidura de unión a los péptidos del CPH de la clase II, y así deja que estos péptidos se asocien a las moléculas de la clase I. La cadena invariable también favorece el plegamiento y ensamblaje de las moléculas de la clase II y dirige las que se acaban de formar hacia el compartimento endosómico especializado CCII, donde tiene lugar la incorporación de los péptidos.

Cadena J. Pequeño polipéptido que está unido por un puente disulfuro a los fragmentos de la cola de los anticuerpos multiméricos IgM e IgA.

Cadena ligera de las inmunoglobulinas. Uno de los dos tipos de cadenas polipeptídicas presentes en la molécula de un anticuerpo. La unidad estructural básica de un anticuerpo abarca dos cadenas ligeras idénticas, cada una unida por un puente disulfuro a una de las dos cadenas pesadas idénticas. Cada cadena ligera está compuesta por un dominio de Ig variable (V) y un dominio de Ig constante (C). Hay dos isotipos de cadena ligera, llamados κ y λ, ambos con la misma función. Aproximadamente el 60% de los anticuerpos humanos tiene cadenas ligeras κ y el 40% λ.

Cadena pesada de las inmunoglobulinas. Uno de los dos tipos de cadenas polipeptídicas presentes en la molécula de un anticuerpo. La unidad estructural básica de un anticuerpo abarca dos cadenas pesadas idénticas unidas por un puente disulfuro y dos cadenas ligeras idénticas. *Cada cadena pesada está compuesta por un dominio de* Ig variable (V) y tres o cuatro dominios de Ig constantes (C). Los distintos isotipos de anticuerpos, como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, se distinguen por las diferencias estructurales existentes en las regiones constantes de sus cadenas pesadas. Estas regiones constantes de las cadenas pesadas también se dedican a funciones efectoras, como la activación del complemento o la atracción de los fagocitos.

Calcineurina. Fosfatasa citoplásmica de serina/treonina que desfosforila el factor de transcripción NFAT y así lo activa. La calcineurina entra en acción por las señales de calcio generadas a través de la estimulación del RLT como respuesta al reconocimiento antigénico, y los inmunodepresores ciclosporina y FK-506 sirven para bloquear su actividad.

Cambio de la clase de cadena pesada (isotipo). Proceso por el que un linfocito B cambia la clase o isotipo de los anticuerpos que produce, de IgM a IgG, IgE o IgA, sin modificar la especificidad antigénica del anticuerpo. El cambio de la clase de cadena pesada está regulado por las citocinas de los linfocitos T cooperadores y el ligando del CD40, *y supone la recombinación de los segmentos VDJ del linfocito* B con los segmentos génicos de la cadena pesada en una porción distal.

Cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP). Cascada para la transmisión de señales puesta en marcha por la forma activa de la proteína Ras y que entraña la activación sucesiva de tres serina/treonincinasas, la última de las cuales es la cinasa MAP, que a su vez fosforila y activa otras enzimas o factores de transcripción. La vía de la cinasa MAP es una de las diversas vías señalizadoras activadas por la unión del antígeno al RLT.

Caspasas. Proteasas intracelulares dotadas de cisteínas en sus lugares activos, que degradan los sustratos en el lado carboxiterminal de los residuos de ácido aspártico y constituyen un componente de las cascadas enzimáticas que provocan la muerte celular por apoptosis. Las caspasas linfocíticas pueden activarse por dos vías: una está asociada a los cambios de la permeabilidad mitocondrial en las células privadas de factor de crecimiento, y la otra a las señales procedentes de los receptores de muerte en la membrana plasmática.

Catelicidinas. *Polipéptidos producidos por los neutrófilos y* diversos epitelios protectores, que cumplen diversas funciones en la inmunidad innata, como la toxicidad directa de los microorganismos, la activación de los leucocitos y la neutralización de los lipopolisacáridos.

Catepsinas. Tiol-proteasas y aspartil-proteasas con una amplia especifidad de sustratos. Como proteasas más abundantes de los endosomas en las CPA, las catepsinas desempeñan una función importante en la generación de fragmentos peptídicos a partir de antígenos proteínicos exógenos que se unen a moléculas del CPH de la clase II.

Célula plasmática. Linfocito B totalmente diferenciado que segrega anticuerpos, dotado de un aspecto histológico característico, con una forma ovalada, un núcleo excéntrico y un halo perinuclear.

Célula presentadora de antígenos (CPA). Célula que exhibe sobre su superficie los fragmentos peptídicos de los antígenos proteínicos, asociados a moléculas del CPH, y activa los linfocitos T específicos del antígeno. Además de mostrar los complejos péptido-CPH, las CPA también deben expresar moléculas coestimuladoras para lograr la activación óptima de los linfocitos T.

Célula secretora de anticuerpos. Linfocito B que ha experimentado un proceso de diferenciación y produce la forma secretora de Ig. Las células secretoras de anticuerpos surgen como respuesta a los antígenos y residen en el bazo y en los ganglios linfáticos, así como en la médula ósea.

Célula troncal. Célula indiferenciada que se divide permanentemente y da origen a nuevas células progenitoras y a células de múltiples estirpes diferentes. Por ejemplo, todas las células de la sangre nacen de una célula troncal hematopoyética común.

Célula troncal hematopoyética. Célula indiferenciada de la médula ósea que se divide constantemente y da origen a otras células progenitoras nuevas, así como células de múltiples estirpes diferentes. Una célula troncal hematopoyética de la médula ósea generará células de las estirpes linfocítica, granulocítica y eritrocítica.

Células dendríticas. Células inmunitarias auxiliares derivadas de la médula ósea que están presentes en los tejidos epiteliales y linfáticos y desde el punto de vista estructural se caracterizan por sus prolongaciones membranosas delgadas. Las células dendríticas funcionan como CPA *para los linfocitos T indiferenciados y son importantes* para poner en marcha las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los antígenos proteínicos.

Células dendríticas foliculares. Células presentes en los folículos linfáticos que expresan receptores del complemento, receptores del Fc y el ligando del CD40 y poseen grandes prolongaciones citoplásmicas que forman un entramado esencial para la arquitectura de un folículo linfático. Las células dendríticas foliculares exhiben antígenos sobre su superficie destinados a su reconocimiento por el linfocito B y participan en la activación y la selección de los linfocitos B que expresan Ig de membrana de alta afinidad durante el proceso de maduración de la afinidad.

Células efectoras. Células que cumplen funciones efectoras en las respuestas inmunitarias, como la secreción de citocinas (p. ej., los linfocitos T cooperadores), la destrucción de los microbios (p. ej., los macrófagos) o de las células anfitrionas infectadas por ellos (p. ej., los LTC), o la secreción de anticuerpos (p. ej., los linfocitos B diferenciados).

Células epiteliales del timo. Células epiteliales que abundan en el estroma cortical y medular del timo y cumplen *un cometido decisivo para el desarrollo de los linfocitos T.* Las células epiteliales del timo segregan factores, como la IL-7, que son necesarios durante las primeras etapas de este proceso. En el curso de la selección positiva, los linfocitos T en fase de maduración deben reconocer los péptidos propios ligados a las moléculas del CPH sobre la superficie de las células epiteliales del timo para ser rescatados de la muerte celular programada.

Células de Langerhans. Células dendríticas inmaduras observadas formando un entramado continuo en la capa epidérmica de la piel, cuya función principal consiste en retener y transportar los antígenos proteínicos hasta los ganglios linfáticos de drenaje. Durante su migración hacia estas estructuras, las células de Langerhans maduran en células dendríticas de los ganglios linfáticos, capaces de presentar antígenos a los linfocitos T indiferenciados con eficiencia.

Células M. Células epiteliales especializadas que cubren las placas de Peyer en el intestino y cumplen un cometido al traspasar los antígenos a estas estructuras.

Células presentadoras de antígenos profesionales (CPA profesionales). CPA para los linfocitos T cooperadores indiferenciados, que suelen designar las células dendríticas, los fagocitos mononucleares y los linfocitos B, células capaces de expresar moléculas del CPH de la clase II y coestimuladores. Las CPA profesionales más importantes para poner en marcha las respuestas primarias de los linfocitos T son las células dendríticas.

Centro germinal. Región con escasa afinidad por los tintes de los folículos linfáticos pertenecientes al bazo, los ganglios linfáticos o el tejido linfático de la mucosa, que aparece a lo largo de las respuestas inmunitarias humorales dependientes de los linfocitos T y es el lugar donde se produce la maduración de la afinidad de los linfocitos B.

Cepa de ratones congénicos. Cepas de ratones endogámicos que son idénticas entre sí según todos los *loci* génicos, excepto aquel por cuya diferencia se las selecciona; estas cepas se crean mediante la repetición de cruces retrógrados y la selección de un rasgo particular. Las cepas congénicas que difieren entre sí sólo en el alelo de un CPH concreto han resultado útiles para delimitar la función de las moléculas de este complejo.

Cepa de ratones endogámicos. Cepa de ratones creada mediante el apareamiento repetido entre hermanos, que se caracteriza por que todos sus locus genéticos son homocigóticos. Cada ratón de una cepa endogámica es idéntico (síngeno) a todos los demás dentro de la misma cepa desde el punto de vista genético.

Ciclosporina. Inmunodepresor utilizado para evitar el rechazo de un aloinjerto, que funciona bloqueando la transcripción del gen de la citocina en el linfocito T. La ciclosporina (también denominada ciclosporina A) se une a una proteína citosólica llamada ciclofilina, y los complejos ciclosporina-ciclofilina se fijan a la calcineurina y la inhiben, lo que anula así la activación del factor de transcripción NFAT y su paso hacia el núcleo.

Cinasas Jano (cinasas JAK). Familia de tirosina cinasas asociadas a las colas citoplásmicas de varios receptores de citocinas diferentes, como los receptores de la IL-2, la IL-4, el IFN-γ, la IL-12, etc. A raíz de la unión de la citocina y la dimerización del receptor, las JAK fosforilan los receptores de citocinas para permitir que los STAT se fijen, y a continuación los fosforilan y así los activan. Las diversas cinasas JAK se asocian a distintos receptores de citocinas.

Citocinas. Proteínas producidas por muchos tipos celulares diferentes, que intervienen en reacciones inflamatorias e inmunitarias. Las citocinas son los principales mediadores de la comunicación entre las células del sistema inmunitario.

Citometría de flujo. Método para analizar el fenotipo de las poblaciones celulares, que exige un aparato especializado (citómetro de flujo) capaz de detectar la fluorescencia emitida por células aisladas en una suspensión y determinar así aquella cantidad que exprese la molécula a la que se une un marcador fluorescente. Las suspensiones celulares se incuban con anticuerpos que lleven la fluorescencia o con otros marcadores, y se mide la proporción ligada a cada célula de la población haciéndolas pasar de una en una a través de un fluorímetro dotado de un haz incidente generado por un láser.

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Proceso por el que los linfocitos NK van dirigidos contra las células cubiertas de IgG, lo que genera la lisis de estas células revestidas por anticuerpos. Sobre la membrana del linfocito NK se expresa un receptor específico para la región constante de la IgG, llamado FcγRIII (CD16), que interviene en la unión a la IgG.

Clasificador celular activado por fluorescencia (FACS). Adaptación del citómetro de flujo que se utiliza para purificar las células pertenecientes a una población mixta según el marcador fluorescente al que se unan y la cantidad en que lo hagan. Primero se tiñen las células con un marcador fluorescente, como un anticuerpo específico frente a un antígeno de superficie perteneciente a una población celular. A continuación, las células pasan una a una a través de un fluorímetro con un haz incidente generado por un láser y se desvían de manera diferencial por campos electromagnéticos cuya potencia y dirección varían en función de la intensidad medida en la señal fluorescente.

c-myc. Protoncogén celular que codifica un factor nuclear implicado en la regulación del ciclo celular. Las translocaciones del gen *c-myc* a los *loci* génicos de las Ig están asociadas a neoplasias malignas de los linfocitos B.

Coestimulador. Molécula situada sobre la superficie de una CPA o segregada por ella, que suministra un estímulo (o una segunda señal) necesario para la activación de los linfocitos T indiferenciados, aparte del antígeno. Los coestimuladores mejor definidos son las moléculas B7 existentes sobre las CPA profesionales que se unen a la molécula CD28 en los linfocitos T.

Colectinas. Familia de proteínas, entre ellas la lectina de unión a la manosa, caracterizadas por un dominio de tipo del colágeno y un dominio de lectina (es decir, de unión a hidratos de carbono). Las colectinas tienen su función en el sistema inmunitario innato al actuar como receptores para el reconocimiento de un patrón microbiano, y pueden activar el sistema del complemento al unirse al C1q.

Compartimento del CPH de la clase II (MIIC). Subconjunto de endosomas (vesículas rodeadas por una membrana que participan en las vías de comunicación celular) observado en los macrófagos y los linfocitos B humanos que son importantes en la vía de presentación del antígeno del CPH de la clase II. El MIIC contiene todos los componentes necesarios para la formación de complejos entre los péptidos y las moléculas del CPH de la clase II, como las enzimas que degradan los antígenos proteínicos, las moléculas de la clase II, la cadena invariable y el HLA-DM.

Complejo de ataque a la membrana (CAM). Complejo lítico constituido por los componentes terminales de la cascada del complemento, que posee múltiples copias de C9, y se forma en las membranas de las células seleccionadas. El CAM produce cambios iónicos y osmóticos mortales para las células.

Complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Gran *locus* génico (situado en el cromosoma 6 humano y en el 17 del ratón) que engloba genes muy polimorfos encargados de codificar las moléculas que albergan a los péptidos reconocidas por los linfocitos T. El locus del CPH también abarca genes que codifican citocinas, moléculas implicadas en el procesamiento del antígeno y proteínas del complemento.

Complejo receptor del linfocito T. Complejo multiproteínico de la membrana plasmática en los linfocitos T que está compuesto por el heterodímero muy variable del RLT para la unión a los antígenos, así como las proteínas transmisoras de señales invariables CD3 δ, ε y γ y la cadena ζ.

Complejo RLB (receptor del linfocito B). Complejo multiproteínico expresado sobre la superficie de los linfocitos B que reconoce los antígenos y transmite las señales activadoras hacia la célula. El RLB abarca la Ig de la membrana, que es la responsable de la unión al antígeno, y las *proteínas Igα e Igβ, que ponen en marcha los fenómenos* de transmisión de señales.

Complemento. Sistema de proteínas séricas y de la superficie celular, que interaccionan entre sí y con otras moléculas del sistema inmunitario para generar efectores importantes de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Los complejos antígeno-anticuerpo o las superficies de los microbios activan las vías clásica y alternativa del sistema del complemento, respectivamente, constituidas por una cascada de enzimas proteolíticas que dan lugar a los mediadores de la inflamación y las opsoninas. Ambas vías conducen a la formación de un complejo terminal común para la lisis celular, que se introduce en las membranas de las células.

Componente secretorio. Porción del dominio extracelular del receptor de poli-Ig obtenida por proteólisis, que permanece ligada a una molécula de IgA en las secreciones mucosas.

Correceptor. Receptor de la superficie del linfocito que se une a un complejo antigénico al mismo tiempo que la Ig o el RLT de la membrana se une al antígeno, y emite las señales necesarias para la activación óptima de los linfocitos. Los CD4 y CD8 son correceptores del linfocito T que se fijan a las porciones no polimorfas de una molécula del CPH simultáneamente al enlace del RLT sobre los residuos polimorfos y el péptido de unión. El RC2 es un correceptor de los linfocitos B que se liga a los antígenos *opsonizados por el complemento al mismo tiempo que* las Ig de la membrana se unen a otras partes del antígeno.

Defensinas. Péptidos con abundantes cantidades de cisteína presentes en la piel y en los gránulos de los neutrófilos, que actúan como antibióticos de amplio espectro para destruir una amplia variedad de bacterias y de hongos. La síntesis de las defensinas crece en respuesta a las citocinas inflamatorias, como la IL-1 y el TNF.

Deficiencia de la adhesión leucocítica (DAL). Enfermedad perteneciente a un grupo de inmunodeficiencias infrecuentes con complicaciones infecciosas, que está ocasionada por la expresión defectuosa de las moléculas de adhesión leucocítica necesarias para la atracción tisular de los fagocitos y los linfocitos. La DAL-1 se debe a las mutaciones en el gen que codifica la proteína CD18, que forma parte de las integrinas β_2. La DAL-2 está causada por las mutaciones en un gen encargado de codificar un transportador de fucosa que participa en la síntesis de los ligandos leucocíticos para las selectinas endoteliales.

Deficiencia selectiva de inmunoglobulinas. Inmunodeficiencias caracterizadas por la ausencia de una única clase o subclase de Ig o sólo de unas pocas. Entre ellas, la más frecuente es la deficiencia selectiva de IgA, seguida por las deficiencias de IgG3 e IgG2. Los pacientes con estos trastornos pueden presentar un mayor riesgo de contraer infecciones bacterianas, pero muchos son normales.

Desensibilización. Método para tratar una enfermedad por *hipersensibilidad inmediata (alergia) que implica la administración* repetida de un antígeno frente al que una persona sea alérgica, pero en dosis bajas. Este proceso suele evitar las reacciones alérgicas intensas frente a una exposición ambiental posterior al antígeno, aunque no se conocen bien sus mecanismos.

Desviación inmunitaria. Transformación de la respuesta de los linfocitos T asociada a un grupo de citocinas, como las T_H1 que estimulan la inmunidad celular en una diferente que está asociada a otras citocinas, como las T_H2 que estimulan la producción de determinados isotipos de anticuerpos.

Determinante. Porción específica de un antígeno macromolecular a la que se une un anticuerpo. En el caso de un antígeno proteínico reconocido por un linfocito T, el determinante es la porción peptídica que se fija a una molécula del CPH para su reconocimiento por el RLT. Es sinónimo de **epitopo.**

Diabetes mellitus dependiente de insulina. Enfermedad caracterizada por una carencia de insulina que da lugar a diversas alteraciones metabólicas y vasculares. La falta de insulina obedece a la destrucción autoinmunitaria de las células γ productoras de esta sustancia en los islotes de Langerhans del páncreas, lo que normalmente sucede durante la infancia. La lesión de las células de los islotes se ha achacado a los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$, los anticuerpos y las citocinas. También recibe el nombre de diabetes mellitus de tipo 1.

Diacilglicerol (DAG). Molécula transmisora de señales ligada a la membrana, que se origina por una hidrólisis del fosfolípido de la membrana plasmática fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2) a través de la fosfolipasa C (PLCγ1) durante la activación antigénica de los linfocitos. La principal función del DAG consiste en activar una enzima llamada proteína cinasa C que participa en la generación de factores de transcripción activos.

Diversidad. Existencia en cualquier persona de un gran número *de linfocitos con diferente especificidad antigénica* (es decir, el repertorio de los linfocitos es amplio y variado). La diversidad es una propiedad fundamental del sistema inmunitario adaptativo y emana de la variabilidad que presentan en su estructura los lugares de unión para el antígeno en los receptores del antígeno de los linfocitos (anticuerpos y RLT).

Diversidad combinatoria. La diversidad combinatoria describe las múltiples combinaciones diferentes de los segmentos variables, de diversidad y de unión, que son posibles después de la recombinación somática del ADN en los *loci* de las Ig y los RLT durante el desarrollo de los linfocitos B o T. La diversidad combinatoria es un mecanismo para generar una gran cantidad de genes de receptores del antígeno diferentes a partir de un número restringido de segmentos génicos de ADN.

Diversidad de unión. Diversidad presente en los repertorios de anticuerpos y RLT, atribuida a la incorporación o eliminación aleatoria de secuencias de nucleótidos en las uniones entre los segmentos génicos V, D y J.

Dominio homólogo al dominio 2 del Src (SH2). Dominio de estructura tridimensional formado por unos 100 aminoácidos, que existe en numerosas proteínas transmisoras de señales y permite interacciones específicas no covalentes con otras proteínas mediante la unión a las fosfotirosinas. Cada dominio SH2 posee una especificidad de unión exclusiva, que está determinada por los aminoácidos adyacentes *a la fosfotirosina en la proteína elegida. Son varias* las proteínas presentes a lo largo de los primeros fenómenos de la transmisión de señales en los linfocitos T y B que interaccionan entre sí a través de los dominios SH2.

Dominio homólogo al dominio 3 Src (SH3). Dominio de estructura tridimensional formado por unos 60 aminoácidos que existe en numerosas proteínas transmisoras de señale, e interviene en la unión entre proteínas. Los dominios SH3 se fijan a las prolinas y funcionan de forma conjunta con los dominios SH2 de la misma proteína. Por ejemplo, Sos, el factor de intercambio de los nucleótidos de guanosina para Ras, contiene los dominios SH2 y SH3, y ambos participan en la unión de Sos a la proteína adaptadora Grb-2.

Dominio de inmunoglobulina. Estructura globular tridimensional observada en muchas proteínas del sistema inmunitario, como las Ig, los RLT y las moléculas del CPH. Los dominios de Ig tienen una longitud de unos 110 aminoácidos, presentan un puente interno disulfuro, y poseen dos capas de láminas plegadas β, cada una compuesta por tres a cinco hebras de cadenas polipeptídicas antiparalelas. Los dominios de Ig se clasifican como de tipo V o C según su homología más próxima a los dominios V o C de las Ig.

Ectoparásitos. Parásitos que viven sobre la superficie de un animal, como las garrapatas y los ácaros. Los sistemas inmunitarios innato y adaptativo pueden desempeñar una función en la protección contra ellos, muchas veces mediante la destrucción de estos organismos durante sus fases larvarias.

Edición del receptor. Proceso por el que puede inducirse a que algunos linfocitos B inmaduros que reconocen los antígenos propios en la médula ósea cambien sus especificidades de Ig. La edición del receptor entraña la reactivación de los genes *RAG*, la introducción de otras recombinaciones VJ de la cadena ligera y la producción de nuevas cadenas ligeras de las Ig, lo que permite a la célula expresar un receptor de Ig diferente que no reaccione con sus propios antígenos.

Efecto citopático de los virus. Efectos nocivos de los virus sobre las células anfitrionas, que están ocasionados por alguno de los numerosos mecanismos bioquímicos o moleculares posibles, y son independientes de la respuesta inmunitaria ofrecida por el huésped frente a él. Algunos virus tienen un escaso efecto citopático, pero pese a todo generan una enfermedad, porque el sistema inmunitario reconoce las células infectadas y las destruye.

Eliminación clonal. Mecanismo de tolerancia de los linfocitos en el que muere por apoptosis un linfocito T inmaduro en el timo o B en la médula ósea como consecuencia de un reconocimiento antigénico abundante en el órgano generador.

Encefalomielitis autoinmunitaria experimental. Modelo de enfermedad desmielinizante autoinmunitaria del sistema nervioso central (p. ej., la esclerosis múltiple) en animales, provocada en los roedores mediante su inmunización con componentes de la vaina de mielina de los nervios (p. ej., la proteína básica de la mielina), mezclados con un adyuvante. En gran medida, la enfermedad está mediada por los linfocitos T $CD4^+$ secretores de citocinas específicos frente a las proteínas de la vaina de mielina.

Endosoma. Vesícula intracelular rodeada de una membrana, en la que se introducen las proteínas extracelulares durante el procesamiento del antígeno. Los endosomas poseen un pH ácido y contienen enzimas proteolíticas que degradan las proteínas en péptidos para su unión a las moléculas de la clase II del CPH. Un subconjunto de endosomas dotados de abundantes CPH de la clase II, llamado MIIC, ocupa un lugar especial en el procesamiento y presentación del antígeno por la vía de la clase II.

Endotoxina. Componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas, también llamado **lipopolisacárido** (LPS), liberado por ellas al morir, y que estimula muchas respuestas inmunitarias innatas, como la secreción de citocinas, la inducción de la actividad microbicida de los macrófagos, y la expresión de las moléculas de adhesión leucocítica sobre el endotelio. La endotoxina contiene componentes lipídicos y otros de hidratos de carbono (polisacáridos).

Enfermedad autoinmunitaria. Enfermedad ocasionada por un fracaso de la autotolerancia, como sucede al responder el sistema inmunitario adaptativo frente a los antígenos propios e intervenir en la lesión celular y tisular. Las enfermedades autoinmunitarias pueden ser específicas de un órgano (p. ej., la tiroiditis o la diabetes) o sistémicas (p. ej., el lupus eritematoso sistémico).

Enfermedad granulomatosa crónica. Inmunodeficiencia hereditaria infrecuente ocasionada por un defecto en el gen que codifica un componente de la enzima oxidasa fagocítica necesaria para la destrucción de los microbios por parte de los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos. La enfermedad se caracteriza por infecciones bacterianas y micosis intracelulares recurrentes, a menudo acompañadas por respuestas crónicas de inmunidad celular y por la formación de granulomas.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Grupo de trastornos, que incluye la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, caracterizado por una inflamación crónica del tubo digestivo. No se conoce la causa de la EII, aunque existen datos que indican la participación de mecanismos inmunitarios. Los ratones que carecen de IL-2, IL-10 o la cadena α del RLT por la inactivación de sus genes contraen la EII.

Enfermedad del injerto contra el huésped. Enfermedad que aparece después de recibir un trasplante de médula ósea, originada por la reacción de los linfocitos T maduros del injerto medular contra los aloantígenos de las células anfitrionas. Lo más frecuente es que afecte a la piel, el hígado y el intestino.

Enfermedad por inmunocomplejos. Enfermedad inflamatoria ocasionada por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo en las paredes de los vasos sanguíneos, que deriva en una activación local del complemento y la atracción de los fagocitos. Los inmunocomplejos pueden formarse debido a la hiperproducción de anticuerpos contra los antígenos microbianos o a raíz de la elaboración de autoanticuerpos en el contexto de una enfermedad autoinmunitaria como el lupus eritematoso sistémico. El depósito de inmunocomplejos en las membranas basales de los capilares especializados pertenecientes a los glomérulos renales puede ocasionar una glomerulonefritis y deteriorar el funcionamiento del riñón. Su depósito sistémico en las paredes arteriales es capaz de originar una trombosis y una lesión isquémica en diversos órganos.

Enfermedad del suero. Enfermedad ocasionada por la inyección de grandes dosis de un antígeno proteínico en la sangre y caracterizada por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) en las paredes de los vasos sanguíneos, sobre todo en los riñones y en las articulaciones. El depósito de inmunocomplejos da lugar a la fijación del complemento y a la atracción de los leucocitos, con la correspondiente glomerulonefritis y artritis. La enfermedad del suero se describió en un primer momento como un trastorno que afectaba a los pacientes después de recibir inyecciones de suero que contuviera anticuerpos antitoxínicos para prevenir la difteria.

Enfermedades por hipersensibilidad. Trastornos ocasionados por las respuestas inmunitarias. Las enfermedades por hipersensibilidad abarcan las enfermedades autoinmunitarias, cuyas respuestas inmunitarias van dirigidas contra los antígenos propios, y las que derivan de una respuesta incontrolada o excesiva frente a los antígenos extraños, como los microbios y los alérgenos. La lesión tisular que se produce en las enfermedades por hipersensibilidad obedece a los mismos mecanismos efectores empleados por el sistema inmunitario para la protección contra los microorganismos.

Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA). Método para cuantificar un antígeno inmovilizado sobre una superficie sólida mediante el empleo de un anticuerpo específico ligado a una enzima de forma covalente. La cantidad de anticuerpo que se une al antígeno es proporcional a la cantidad de antígeno presente, y queda determinada por medios espectrofotométricos al medir la transformación de un sustrato transparente en un producto de color a través de la enzima enlazada.

Eosinófilo. Granulocito derivado de la médula ósea que abunda en los infiltrados inflamatorios de las reacciones tardías de hipersensibilidad inmediata, y que interviene en muchos de los procesos patológicos de las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos son importantes para la defensa contra los parásitos extracelulares, entre ellos los helmintos.

Epítopo. Porción específica de un antígeno macromolecular a la que se une un anticuerpo. En el caso de un antígeno proteínico reconocido por un linfocito T, un epítopo es la porción peptídica que se fija a una molécula del CPH para su reconocimiento por el RLT. Es sinónimo de **determinante.**

Epítopo inmunodominante. Secuencia lineal de aminoácidos de un antígeno proteínico dotado de múltiples determinantes, frente al que son específicos la mayoría de los linfocitos T que responden en cualquier persona. Los epítopos inmunodominantes corresponden a aquellos péptidos generados por una vía proteolítica en las CPA, que se unen con mayor avidez a las moléculas del CPH y tienen mayores probabilidades de estimular los linfocitos T.

Especificidad. Rasgo cardinal del sistema inmunitario adaptativo que consiste en que las respuestas inmunitarias van dirigidas hacia distintos antígenos o porciones pequeñas de antígenos macromoleculares, y son capaces de distinguir entre ellos. Esta delicada especificidad se atribuye a los receptores del antígeno de los linfocitos, que pueden unirse a una molécula, pero no a otra cuyas diferencias estructurales con la primera apenas sean mínimas.

Estallido respiratorio. Proceso por el que se producen intermediarios reactivos del oxígeno en los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares, como el anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno. La enzima oxidasa de los fagocitos participa en el estallido respiratorio, que suele desencadenarse por los mediadores de la inflamación, como LTB$_4$, FAP y TNF, o por los productos bacterianos, como los péptidos con *N*-formilmetionina.

Exclusión alélica. Expresión exclusiva de un solo alelo entre los dos heredados que codifican las cadenas pesada y ligera de las Ig y las cadenas β de los RLT. La exclusión alélica sucede cuando el producto proteínico del *locus* de un receptor del antígeno recombinado de forma productiva en un cromosoma bloquea el reordenamiento del *locus* correspondiente en el otro cromosoma. Esta propiedad garantiza que todos los receptores del antígeno expresados por un clon de linfocitos tendrán una especificidad de antígenos idéntica. Como el *locus* de la cadena α del RLT no manifiesta la exclusión alélica, algunos linfocitos T expresan dos tipos diferentes de RLT.

Expansión clonal. Aumento de la cantidad de linfocitos específicos frente a un antígeno que obedece a la estimulación antigénica y la proliferación de los linfocitos T indiferenciados. La expansión clonal ocurre en los tejidos linfáticos y hace falta para generar un número suficiente de linfocitos efectores específicos de los antígenos a partir de los escasos precursores indiferenciados con el objetivo de erradicar las infecciones.

Extravasación. Fuga hacia los tejidos de los componentes líquido y celular de la sangre a partir de un vaso sanguíneo.

Fab (fragmento de unión al antígeno). Fragmento proteolítico de una molécula del anticuerpo IgG formado por una cadena ligera completa emparejada con un fragmento de una cadena pesada que contiene el dominio variable y nada más que el primer dominio constante. El fragmento Fab conserva la capacidad de unión monovalente a un antígeno, pero no puede interaccionar con los receptores de la Fc de la IgG situados sobre las células ni con el complemento. Por tanto, se emplean preparados de Fab en aplicaciones terapéuticas y de investigación cuando se desea la unión del antígeno sin activar las funciones efectoras. (El fragmento Fab' mantiene la región de bisagra de la cadena pesada.)

Factor activador de las plaquetas (PAF). Mediador lipídico derivado de los fosfolípidos de la membrana en varios tipos celulares, como los mastocitos y las células endoteliales. El PAF puede provocar broncoconstricción y dilatación vascular con salida de su contenido por filtración, y constituir un mediador importante en el asma.

Factor autocrino. Molécula que actúa sobre la misma célula que produce el factor. Por ejemplo, la IL-2 es un factor de crecimiento autocrino del linfocito T que estimula la actividad mitótica de la célula que lo produce.

Factor de crecimiento transformador β (TGF-β). Citocina producida por los linfocitos T activados, los fagocitos mononucleares y otras células, cuyas principales acciones consisten en inhibir la proliferación de los linfocitos T y su diferenciación, inhibir la activación de los macrófagos y contrarrestar los efectos de las citocinas proinflamatorias.

Factor estimulador de las colonias de neutrófilos (G-CSF). Citocina elaborada por los linfocitos T activados, los macrófagos y las células endoteliales en los focos de infección, que actúa sobre la médula ósea para elevar la producción de neutrófilos y movilizarlos con el fin de reemplazar los que se hayan consumido en las reacciones inflamatorias.

Factor estimulador de las colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF). Citocina elaborada por los linfocitos T activados, los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos del estroma, que actúa sobre la médula ósea para elevar la producción de neutrófilos y monocitos. El GM-CSF también es un factor activador de los macrófagos y favorece la diferenciación de las células de Langerhans en células dendríticas maduras.

Factor estimulador de las colonias de monocitos (M-CSF). Citocina elaborada por los linfocitos T, los macrófagos, las células endoteliales y los fibroblastos del estroma activados que estimula la producción de monocitos a partir de las células troncales de la médula ósea.

Factor de necrosis tumoral (TNF). Citocina producida sobre todo por los fagocitos mononucleares activados, que sirve para estimular la atracción de los neutrófilos y los monocitos hacia los focos de infección y para activarlos con el fin de erradicar los microbios. El TNF estimula las células del endotelio vascular para expresar nuevas moléculas de adhesión, induce la secreción de quimiocinas en los macrófagos y las células endoteliales, y favorece la apoptosis de las células elegidas. En las infecciones graves, se producen grandes cantidades de TNF que ejercen efectos sistémicos, como la aparición de fiebre, la síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la caquexia. La fabricación de TNF en una proporción elevada puede provocar trombosis intravascular y *shock*. (El TNF-β, o linfotoxina, es una citocina muy afín al TNF-α, con unos efectos biológicos idénticos, pero se origina en los linfocitos T.)

Factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT). Factor de transcripción necesario para la expresión de los genes de la IL-2, la IL-4, el NFT y otras citocinas. Los cuatro NFAT diferentes se encuentran codificados por genes independientes; NFATp y NFATc están presentes en los linfocitos T. El NFAT citoplásmico se activa por una desfosforilación a través de la calcineurina dependiente de calcio/calmodulina, que permite su paso hacia el núcleo y su enlace a secuencias de unión de consenso en las regiones reguladoras de los genes de la IL-2, la IL-4 y otras citocinas, normalmente en conjunción con otros factores de transcripción, como PA-1.

Factor nuclear κB (NF-κB). Familia de factores de transcripción compuesta por homodímeros o heterodímeros de unas proteínas homólogas a la proteína c-Rel. Las proteínas NF-κB son importantes en la transcripción de numerosos genes dentro de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa.

Factor paracrino. Molécula que actúa sobre unas células próximas a aquella que produce el factor. La mayoría de las citocinas funcionan de manera paracrina.

Factores asociados al receptor del TNF (TRAF). Familia de moléculas adaptadoras que interaccionan con los dominios citoplásmicos de diversos receptores pertenecientes a la familia del receptor del TNF, como el TNF-RII, el receptor de la linfotoxina (LT) β y el CD40. Cada uno de estos receptores contiene una secuencia citoplásmica de unión a TRAF diferentes, y a su vez hace entrar en juego otras moléculas transmisoras de señales que conducen a la activación de los factores de transcripción PA-1 y NF-κB. El virus de Epstein-Barr posee un producto génico transformador que codifica una proteína con un dominio de unión a los TRAF y, por tanto, la infección vírica imita las señales inducidas por el TNF o el CD40.

Factores estimuladores de colonias (CSF). Citocinas que favorecen la expansión de las células progenitoras de la médula ósea y su diferenciación. Los CSF son fundamentales para la maduración de los glóbulos rojos, los granulocitos, los monocitos y los linfocitos. Entre sus ejemplos figuran el factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF), el ligando del c-Kit, la IL-3 y la IL-7.

Fagocitos mononucleares. Células pertenecientes a una estirpe común de la médula ósea cuya función principal es la fagocitosis. Actúan como células auxiliares en las fases de reconocimiento y activación de las respuestas inmunitarias adaptativas y como células efectoras en la inmunidad innata y adaptativa. Los fagocitos mononucleares circulan por la sangre en una forma aún no diferenciada por completo, llamada monocito, y una vez instalados en los tejidos, maduran hasta macrófagos.

Fagocitosis. Proceso por el que determinadas células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos y los neutrófilos, engullen partículas grandes (con un diámetro superior a 0,5 µm), como microbios. La célula rodea a la partícula mediante unas prolongaciones de su membrana plasmática a través de un proceso dependiente de energía y del citoesqueleto; este fenómeno desemboca en la formación de una vesícula intracelular llamada fagosoma, que contiene la partícula ingerida.

Fagosoma. Vesícula intracelular rodeada por una membrana, que contiene microbios o partículas materiales procedentes del medio extracelular. Los fagosomas se forman durante el proceso de fagocitosis, y su fusión con otras estructuras vesiculares como los lisosomas da lugar a la degradación enzimática de las sustancias ingeridas.

Familia de receptores acoplados a la proteína G. Familia plural de receptores para hormonas, mediadores lipídicos de la inflamación y quimiocinas, que para la transmisión de señales intracelular utiliza unas proteínas G triméricas asociadas.

Fas (CD95). Miembro de la familia de receptores del TNF que se expresa sobre la superficie de los linfocitos T y en muchos otros tipos celulares, y pone en marcha una cascada señalizadora que conduce a la muerte de la célula por apoptosis. La vía mortal se inicia cuando Fas se une a su ligando expresado sobre los linfocitos T activados. La destrucción de los linfocitos T a través de Fas, llamada muerte celular inducida por la activación, es importante para mantener la autotolerancia. Las mutaciones en el gen de Fas provocan una enfermedad autoinmunitaria sistémica.

Fase efectora. Fase de una respuesta inmunitaria, que sigue a las fases de reconocimiento y activación, y culmina con la destrucción o la inactivación de un antígeno extraño. Por ejemplo, en una respuesta inmunitaria humoral, la fase efectora puede caracterizarse por la activación del complemento dependiente de los anticuerpos y la fagocitosis de las bacterias opsonizadas por los anticuerpos y el complemento.

Fc (fragmento cristalino). Fragmento proteolítico de la IgG que no contiene más que las regiones carboxiterminales de las dos cadenas pesadas ligadas por puentes disulfuro. Fc también se usa para describir aquella región correspondiente de una molécula de Ig íntegra que toma parte en sus funciones efectoras mediante la unión a los receptores de la superficie celular o a la proteína C1q del complemento. (Los fragmentos Fc reciben este nombre porque tienden a cristalizar en una solución.)

FcεRI. Receptor de afinidad alta de la región constante carboxiterminal de las moléculas de IgE que se expresa sobre los mastocitos y los basófilos. Las moléculas del FcεRI en los mastocitos suelen estar ocupadas por la IgE, y el entrecruzamiento de estos complejos IgE-FcεRI suscitada por los antígenos activa estas células y pone en marcha las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Fitohemaglutinina (FHA). Proteína de unión a los hidratos de carbono, o lectina, producida por las plantas, que entrecruzan con las moléculas de la superficie de los linfocitos T humanos, entre ellas el receptor de los linfocitos T, y así provoca la activación policlonal y la aglutinación de los linfocitos T. La FHA se emplea a menudo en el campo de la inmunología experimental para estudiar la activación de los linfocitos T. En la medicina clínica, se usa para valorar si los linfocitos T de un paciente son funcionales o para inducir su mitosis con el fin de obtener datos sobre el cariotipo.

FK-506. Inmunodepresor utilizado para evitar el rechazo de un aloinjerto, que funciona bloqueando la transcripción génica de las citocinas en el linfocito T, de forma similar a la ciclosporina. FK-506 se une a una proteína citosólica denominada proteína de unión a FK-506, y el complejo resultante se fija a la calcineurina, lo que inhibe así la activación del factor de transcripción NFAT y su translocación nuclear.

Folículo. Véase **Folículo linfático.**

Folículo linfático. Región de un ganglio linfático o del bazo con abundantes linfocitos B, que representa su zona de proliferación y diferenciación inducida por los antígenos. En las respuestas de los linfocitos B a los antígenos proteínicos dependientes de los linfocitos T, se forma un centro germinal en el interior de los folículos.

Fosfatasa (proteína fosfatasa). Enzima que elimina los grupos fosfato de las cadenas laterales en determinados aminoácidos de las proteínas. Las proteínas fosfatasas de los linfocitos, como CD45 o calcineurina, regulan la actividad de diversas moléculas dedicadas a la transmisión de señales y factores de transcripción. Algunas roteínas fosfatasas pueden ser específicas frente a las fosfotirosinas y otras para las de fosfoserinas y fosfotreoninas.

Fosfolipasa Cγ (FLCγ). Enzima que cataliza la hidrólisis del fosfolípido PIP$_2$ de la membrana plasmática para generar dos moléculas transmisoras de señales, IP$_3$ y DAG. La FLCγ se activa en los linfocitos por la unión de un antígeno al receptor del antígeno.

FoxP3. Factor de transcripción de la familia *forkhead* expresado en los linfocitos T reguladores CD4$^+$ y necesario para su desarrollo. Las mutaciones de FoxP3 en los ratones y en el hombre desembocan en la ausencia de linfocitos T reguladores CD25$^+$ y en una enfermedad autoinmunitaria multiorgánica.

Fragmento F(ab')$_2$. Fragmento proteolítico de una molécula IgG que comprende dos cadenas ligeras completas, pero sólo el dominio variable, el primer dominio constante y la región de bisagra de las dos cadenas pesadas. Los fragmentos F(ab')$_2$ conservan en su integridad la región de unión bivalente al antígeno de una molécula intacta de IgG, pero no pueden unirse al complemento o a los receptores de la Fc de la IgG. Se emplean en aplicaciones terapéuticas y de investigación cuando se desea la unión del antígeno sin provocar las funciones efectoras de los anticuerpos.

Ganglio linfático. Pequeños agregados nodulares de tejido que están encapsulados y contienen abundantes linfocitos, situados a lo largo de los conductos linfáticos por todo el organismo, donde se ponen en marcha las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los antígenos transmitidos por la linfa.

GATA3. Factor de transcripción que favorece la diferenciación de los linfocitos T$_H$2 a partir de linfocitos T indiferenciados.

Genes activadores de la recombinación 1 y 2 (*RAG1* y *RAG2*). Genes encargados de codificar las proteínas RAG-1 y RAG-2, que son los componentes de la recombinasa V(D)J específicos de los linfocitos y se expresan en los linfocitos B y T en desarrollo. Las proteínas RAG se unen a secuencias de reconocimiento de la recombinación y resultan decisivas para los fenómenos de recombinación del ADN que forman los genes funcionales de las Ig y los RLT. Por tanto, su presencia es necesaria para la expresión de los receptores del antígeno y para la maduración de los linfocitos B y T.

Genes de la respuesta inmunitaria (Ir). Definidos en un primer momento como aquellos genes pertenecientes a cepas endogámicas de roedores que se heredaban de forma mendeliana dominante y controlaban la capacidad de los animales para fabricar anticuerpos contra polipéptidos sintéticos simples. Ahora sabemos que los genes Ir son genes polimorfos del CPH que codifican moléculas que albergan péptidos necesarios para la activación de los linfocitos T y que, por tanto, también hacen falta para las respuestas de los linfocitos B (anticuerpos) frente a los antígenos proteínicos, que dependan de los linfocitos T cooperadores.

Glomerulonefritis. Inflamación de los glomérulos renales, puesta en marcha muchas veces por mecanismos inmunopatológicos como el depósito en la membrana basal del glomérulo de complejos antígeno-anticuerpo circulantes o por la unión de anticuerpos a los antígenos expresados en el glomérulo. Los anticuerpos pueden activar el complemento y los fagocitos, y la respuesta inflamatoria resultante puede dar origen a una insuficiencia renal.

Glucoproteína de la cubierta (Env). Glucoproteína de membrana codificada por un retrovirus que se expresa sobre la membrana plasmática en las células infectadas y sobre el revestimiento de membrana derivado de la célula anfitriona en las partículas víricas. Las proteínas Env suelen ser necesarias para las propiedades infecciosas del virus. Las proteínas Env del VIH engloban gp41 y gp120, que se unen al CD4 y los receptores de quimiocinas sobre los linfocitos T humanos, respectivamente, e intervienen en la fusión entre la membrana del virus y la del linfocito T.

Golpe mortal. Término utilizado para describir los fenómenos que desembocan en un daño irreversible de una célula en cuestión cuando un LTC se une a ella. El golpe mortal abarca la exocitosis de los gránulos del LTC, la polimerización de la perforina en la membrana de la célula en cuestión y la entrada en su citoplasma de iones de calcio y enzimas inductoras de la apoptosis (granzimas).

Granuloma. Nódulo de tejido inflamatorio compuesto por grupos de macrófagos activados y linfocitos T asociado a menudo a una fibrosis y una necrosis. La inflamación granulomatosa es una forma de hipersensibilidad retardada crónica, muchas veces como respuesta a la persistencia de los microbios, como *Mycobacterium tuberculosis* y algunos hongos, o a aquellas partículas antigénicas que no se fagociten con facilidad.

Granzima. Enzima serina-proteasa presente en los gránulos de los LTC y los linfocitos NK, que se libera por exocitosis y penetra en las células elegidas para degradar y activar las caspasas por vía proteolítica, que a su vez escinden varios sustratos e inducen la apoptosis de la célula en cuestión.

Haplotipo. Conjunto de alelos del CPH heredado de un progenitor y, por tanto, situado en un cromosoma.

Hapteno. Pequeña sustancia química que puede unirse a un anticuerpo, pero debe fijarse a una macromolécula (portador) para estimular una respuesta inmunitaria adaptativa específica para él. Por ejemplo, la inmunización con dinitrofenol (DNF) en solitario no estimulará una respuesta de anticuerpos anti-DNF, pero sí lo hará si se hace con una proteína ligada de forma covalente al hapteno DNF.

Helminto. Gusano parásito. Las helmintosis suelen suscitar respuestas inmunitarias reguladas por los T_H2, y caracterizadas por infiltrados inflamatorios con abundantes eosinófilos y producción de IgE.

Hematopoyesis. Desarrollo de las células sanguíneas maduras, que comprenden los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas, en la médula ósea y el hígado fetal a partir de células troncales pluripotenciales. La hematopoyesis está regulada por varias citocinas, como factores de crecimiento diferentes producidos por las células del estroma de la médula ósea, los linfocitos T y otros tipos celulares.

Hendidura de unión peptídica. Porción de una molécula del CPH que se une a los péptidos para su exposición a los linfocitos T. La hendidura está compuesta por hélices β emparejadas, apoyadas sobre un suelo constituido por una lámina de ocho hebras con plegamiento β. Los aminoácidos polimorfos, que son los que varían entre los distintos alelos del CPH, están situados en esta hendidura y a su alrededor.

Hibridoma. Línea celular derivada de la fusión de células, o hibridación celular somática, entre un linfocito normal y una línea tumoral de linfocitos inmortalizados. Los hibridomas de linfocitos B creados por la fusión entre los linfocitos B normales dotadas de una especificidad antigénica definida más la línea celular de un mieloma se utilizan para producir anticuerpos monoclonales. Los hibridomas de linfocitos T creados por la fusión entre un linfocito T normal que presente una especificidad definida más una línea tumoral de linfocitos T se emplean habitualmente en las tareas de investigación.

Hipermutación somática. Mutaciones puntuales muy frecuentes en las cadenas pesadas y ligeras de las Ig, que suceden en los linfocitos B de los centros germinales. Las mutaciones que propician una mayor afinidad de los anticuerpos hacia un antígeno otorgan una ventaja selectiva de supervivencia a favor de los linfocitos B productores de dichos anticuerpos, y dan lugar a la maduración de la afinidad de una respuesta inmunitaria humoral.

Hipersensibilidad inmediata. Tipo de respuesta inmunitaria responsable de las reacciones alérgicas y dependiente de la estimulación de los basófilos y los mastocitos tisulares, en la que intervienen la IgE más el antígeno. Los mastocitos y los basófilos liberan mediadores que provocan un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial y visceral e inflamación local.

Hipersensibilidad retardada (HSR). Reacción inmunitaria en la que se produce una lesión tisular por la activación de los macrófagos dependiente de los linfocitos T y la inflamación. Como valoración de la inmunidad celular suele utilizarse una reacción de HSR frente a la inyección subcutánea de un antígeno (p. ej., la prueba cutánea del derivado proteínico purificado para la inmunidad frente a *Mycobacterium tuberculosis*). La HSR acompaña con frecuencia a la inmunidad celular protectora contra los microbios.

Hipótesis de la selección clonal. Principio fundamental del sistema inmunitario (ya no una hipótesis) que afirma que cada persona posee numerosos linfocitos derivados de un clon, y cada clon ha nacido de un solo precursor y es capaz de reconocer un determinante antigénico distinto y responder a él. Cuando penetra un antígeno, selecciona un clon específico preexistente y lo activa.

Hipótesis de las dos señales. Hipótesis ya demostrada que sostiene que la activación de los linfocitos requiere dos señales distintas, la primera un antígeno y la segunda los productos microbianos o los componentes de las respuestas inmunitarias innatas frente a los microorganismos. El requisito del antígeno (la denominada señal 1) garantiza que la respuesta inmunitaria siguiente sea específica. El requisito de los otros estímulos desencadenados por los microbios o por las reacciones inmunitarias innatas (señal 2) asegura que las respuestas inmunitarias se produzcan cuando hagan falta, es decir, frente a los microorganismos y otras sustancias nocivas, y no contra unas sustancias inocuas, como los antígenos propios. La señal 2 se denomina coestimulación y muchas veces corresponde a la acción de moléculas de membrana en CPA profesionales, como las proteínas B7.

Histamina. Amina biógena almacenada en los gránulos de los mastocitos que constituye uno de los mediadores importantes de la hipersensibilidad inmediata. La histamina se une a sus receptores específicos en diversos tejidos y aumenta la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso bronquial e intestinal.

HLA. Véase **Antígenos leucocíticos humanos.**

HLA-DM. Molécula de intercambio peptídico que cumple una función decisiva en la vía del CPH de la clase II para la presentación de los antígenos. El HLA-DM está presente en el compartimento endosómico especializado del MIIC y facilita la eliminación del péptido CLIP derivado de la cadena invariable y la unión de otros péptidos a las moléculas del CPH de la clase II. El HLA-DM está codificado por un gen del CPH y desde el punto de vista estructural es similar a las moléculas del CPH de la clase II, aunque sin ser polimorfo.

Homeostasis. En el sistema inmunitario adaptativo, conservación de un número constante de linfocitos y un repertorio variado, pese a la aparición de células nuevas y a la tremenda expansión de determinados clones que puede acontecer durante las respuestas a los antígenos inmunógenos. La homeostasis se alcanza mediante la regulación de diversas vías de muerte e inactivación de los linfocitos.

Idiotipo. Propiedad de un grupo de anticuerpos o RLT caracterizados por compartir un idiotopo concreto; es decir, los anticuerpos que comparten un idiotopo en particular pertenecen al mismo idiotipo. *Idiotipo* también se usa para describir el conjunto de idiotopos expresados por una molécula de Ig, y suele utilizarse como sinónimo de *idiótopo*.

Igα e Igβ. Proteínas necesarias para que la Ig cumpla sus funciones de expresión superficial y transmisión de señales en la membrana de los linfocitos B. Los pares de Igα e Igβ están ligados entre sí por puentes disulfuro, con una unión no covalente a la cola citoplásmica de la Ig de membrana, y forman el complejo RLB. Los dominios citoplásmicos de la Igα y la Igβ contienen MAIT que participan en los primeros fenómenos de transmisión de señales durante la activación de los linfocitos B inducida por los antígenos.

Ignorancia clonal. Tipo de insensibilidad linfocítica en la que el sistema inmunitario ignora los antígenos propios aunque sigan viables y funcionales los linfocitos específicos para dichos antígenos.

Inflamación. Reacción compleja producida en el tejido vascularizado ante una infección, la exposición a una toxina o una lesión celular, que supone la acumulación extravascular de proteínas plasmáticas y leucocitos. La inflamación aguda representa una consecuencia frecuente de las respuestas inmunitarias innatas, y las respuestas inmunitarias adaptativas locales también tienen la capacidad de favorecerla. Aunque cumple una función protectora para atajar las infecciones y fomentar la reparación del tejido, puede provocar un daño tisular y una enfermedad.

Inflamación inmunitaria. Inflamación surgida a raíz de una respuesta inmunitaria adaptativa frente a un antígeno. El infiltrado celular en el foco de la inflamación puede contener células del sistema inmunitario innato, como neutrófilos y macrófagos, atraídos a raíz de las acciones ejercidas por las citocinas sobre los linfocitos T.

Inhibidor de C1 (C1 INH). Proteína plasmática inhibidora de la vía clásica de la activación del complemento. El C1 INH es un inhibidor de la serina proteasa (serpina) que imita los sustratos normales de los componentes C1r y C1s del C1. Una deficiencia génica en el C1 INH causa una enfermedad, el edema angioneurótico hereditario.

Injerto. Tejido u órgano extraído de un lugar para colocarlo en otro, normalmente de una persona diferente.

Injerto singeno. Injerto procedente de un donante que es idéntico al receptor desde el punto de vista genético. Los injertos singenos no sufren rechazo.

Inmunidad. Protección contra una enfermedad, en general infecciosa, a través de un grupo de moléculas, células y tejidos llamados en conjunto sistema inmunitario. En un sentido más amplio, la inmunidad quiere decir la capacidad de responder a las sustancias ajenas, incluidos tanto los microbios como las moléculas.

Inmunidad activa. Tipo de inmunidad adaptativa originado por la exposición a un antígeno ajeno y la activación de los linfocitos, y en el que la persona inmunizada representa un papel activo en la respuesta frente al antígeno. Este tipo contrasta con la inmunidad pasiva, en la que una persona recibe anticuerpos o linfocitos de otra que ya había experimentado antes una inmunización activa.

Inmunidad adaptativa. Tipo de inmunidad a cargo de los linfocitos y estimulada por la exposición a agentes infecciosos. A diferencia de la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa se caracteriza por una exquisita especificidad frente a distintas macromoléculas, así como por su memoria, que es la capacidad de responder con mayor intensidad tras la exposición repetida al mismo microbio. La inmunidad adaptativa también se denomina inmunidad específica.

Inmunidad antitumoral. Protección del sistema inmunitario contra la formación de un tumor. Aunque muchas veces pueden ponerse de manifiesto las respuestas inmunitarias frente a un tumor de origen natural, la auténtica inmunidad sólo sucede en el caso de un subconjunto de estos tumores capaz de expresar antígenos inmunógenos (es decir, aquellos tumores que estén causados por virus oncógenos y, por tanto, expresen antígenos víricos). Hay trabajos de investigación en marcha destinados a potenciar las débiles respuestas inmunitarias frente a otros tumores, que parten de toda una diversidad de planteamientos.

Inmunidad celular (IC). Tipo de inmunidad adaptativa en la que intervienen los linfocitos T y que sirve como mecanismo de defensa contra los microbios que sobreviven en el interior de los fagocitos o que infectan las células no fagocíticas. Las respuestas de la IC consisten en la activación de los macrófagos a través de los linfocitos T $CD4^+$ una vez que han fagocitado los microorganismos, y la destrucción de las células infectadas por medio de los LTC $CD8^+$.

Inmunidad humoral. Tipo de respuesta inmunitaria adaptativa mediada por los anticuerpos producidos por los linfocitos B. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microbios extracelulares y sus toxinas.

Inmunidad innata. Protección contra las infecciones que cuenta con mecanismos ya existentes antes de contraerse, capaces de responder con rapidez contra los microbios, y que reaccionan básicamente de la misma manera frente a los procesos repetidos. El sistema inmunitario innato abarca las barreras epiteliales, las células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), los linfocitos NK, el sistema del complemento y las citocinas, sintetizadas básicamente por los fagocitos mononucleares, que regulan y coordinan muchas de las actividades ejercidas por las células correspondientes a la inmunidad innata.

Inmunidad neonatal. Inmunidad humoral pasiva de los mamíferos frente a las infecciones durante sus primeros meses de vida, antes de que el sistema inmunitario alcance un desarrollo pleno. En la inmunidad neonatal intervienen los anticuerpos producidos por la madre y transportados hacia la circulación fetal antes del parto a través de la placenta o extraídos del consumo de leche y transmitidos por el epitelio intestinal.

Inmunidad pasiva. Forma de inmunidad contra un antígeno instaurada en un individuo por la transferencia de anticuerpos o linfocitos desde otra persona inmune a dicho antígeno. Su receptor puede volverse también inmune al antígeno sin haber estado expuesto jamás a él ni haber respondido al mismo. Un ejemplo de inmunidad pasiva es la transferencia de sueros humanos que contengan anticuerpos específicos frente a determinadas toxinas microbianas o el veneno de serpiente a una persona que no estuviera inmunizada antes.

Inmunocomplejo. Complejo multimolecular constituido por las moléculas del anticuerpo que llevan ligado un antígeno. Como cada molécula de anticuerpo tiene un mínimo de dos lugares de unión al antígeno y numerosos antígenos son polivalentes, los inmunocomplejos pueden variar mucho de tamaño. Estos complejos ponen en marcha los mecanismos efectores de la inmunidad humoral, como la vía clásica del complemento y la activación de los fagocitos a través del receptor del Fc. El depósito de inmunocomplejos circulantes en las paredes de los vasos sanguíneos o en los glomérulos renales puede generar una inflamación y una enfermedad.

Inmunodeficiencia adquirida. Deficiencia del sistema inmunitario adquirida después del parto, en general debido a una infección (p. ej., el sida), y que no guarda ninguna relación con un defecto genético.

Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Inmunodeficiencias patológicas en las que no se forman ni los linfocitos B ni los T, o en las que no funcionan correctamente y, por tanto, están afectadas la inmunidad humoral y la celular. Los niños con IDCG suelen sufrir infecciones durante el primer año de vida y sucumben a ellas si no se trata la inmunodeficiencia. La IDCG presenta varias causas génicas diferentes.

Inmunodeficiencia primaria. Defecto génico en el que una deficiencia heredada que afecte algún aspecto del sistema inmunitario innato o adaptativo da lugar a una mayor vulnerabilidad ante las infecciones. Con frecuencia, la inmunodeficiencia primaria se manifiesta pronto durante la lactancia y la infancia, pero a veces su detección clínica se produce más tarde a lo largo de la vida.

Inmunodepresión. Inhibición de un componente o más de los que integran el sistema inmunitario innato o adaptativo, surgida a raíz de una enfermedad subyacente o provocada a propósito mediante fármacos con el fin de prevenir o tratar el rechazo de un injerto o una enfermedad autoinmunitaria. Un inmunodepresor de uso habitual es la ciclosporina, que bloquea la producción de citocinas por los linfocitos T.

Inmunofluorescencia. Técnica en la que se detecta una molécula mediante el uso de un anticuerpo ligado a un marcador fluorescente. Por ejemplo, en la microscopia de inmunofluorescencia, las células que expresan un antígeno de superficie concreto pueden teñirse con un anticuerpo conjugado con fluoresceína que sea específico para ese antígeno, y visualizarse a continuación mediante un microscopio de fluorescencia.

Inmunógeno. Antígeno que induce una respuesta inmunitaria. No todos los antígenos son inmunógenos. Por ejemplo, los compuestos de bajo peso molecular no tienen por qué estimular una respuesta inmunitaria a no ser que estén ligados a macromoléculas.

Inmunoglobulina (Ig). Sinónimo de anticuerpo (véase **Anticuerpo**).

Inmunohistoquímica. Técnica para detectar la presencia de un antígeno en los cortes histológicos de un tejido mediante el empleo de un anticuerpo que es específico para el antígeno y está acoplado a una enzima. La enzima convierte un sustrato incoloro en una sustancia insoluble de color que precipita en el punto donde está situado el anticuerpo y, por consiguiente, el antígeno. La posición del precipitado coloreado en el corte de tejido y, por tanto, la del antígeno, se observa por medio de un microscopio óptico corriente. La inmunohistoquímica es una técnica habitual dentro del diagnóstico anatomopatológico y en diversos campos de investigación.

Inmunoprecipitación. Técnica para el aislamiento de una molécula a partir de una solución mediante su unión a un anticuerpo para después volver insoluble el complejo antígeno-anticuerpo a través de su precipitación con un segundo antianticuerpo o por la combinación del primer anticuerpo con una partícula o una microesfera insoluble.

Inmunoterapia. Tratamiento de una enfermedad con productos terapéuticos que fomentan o inhiben las respuestas inmunitarias. Por ejemplo, la inmunoterapia del cáncer consiste en favorecer las respuestas inmunitarias activas frente a los antígenos tumorales o administrar anticuerpos antitumorales o linfocitos T para generar una inmunidad pasiva.

Inmunotoxinas. Reactivos que pueden utilizarse en el tratamiento del cáncer y constan de conjugados covalentes de una toxina celular potente, como la ricina o la toxina diftérica, más aquellos anticuerpos específicos frente a los antígenos expresados sobre la superficie de las células tumorales. Se cuenta con la posibilidad de dirigir tales reactivos específicamente contra las células tumorales y destruirlas sin dañar a las células normales, pero aún no se han elaborado inmunotoxinas inocuas y eficaces.

Inmunotransferencia. Técnica de análisis en la que se emplean anticuerpos para detectar la presencia de un antígeno ligado a una matriz sólida (es decir, transferido a ella) como un papel de filtro (también llamada *Western blot*).

Inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). Molécula citoplásmica señalizadora, generada por la hidrólisis del fosfolípido de la membrana plasmática PIP_2 a través de la fosfolipasa C (PLCγ1) durante la activación antigénica de los linfocitos. La principal función del IP_3 consiste en estimular la liberación de los depósitos intracelulares de calcio desde los compartimentos rodeados de membranas, como el retículo endoplásmico.

Integrinas. Proteínas heterodiméricas de la superficie celular que tienen como funciones principales participar en la adhesión de los leucocitos a otros leucocitos, a las células endoteliales y a las proteínas de la matriz extracelular. Las integrinas son importantes para las interacciones de los linfocitos T con las CPA y para la migración de los leucocitos desde la sangre hacia los tejidos. La afinidad de la unión entre las integrinas y el ligando puede regularse por diversos estímulos, y sus dominios citoplásmicos son los que se fijan al citoesqueleto. Existen dos subfamilias fundamentales de integrinas: los miembros de cada una expresan una cadena β conservada (β_1 o CD29 y β_2 o CD18) asociada a cadenas α diferentes. La VLA-4 (proteína de activación muy tardía 4) es una integrina β_1 expresada sobre los linfocitos T, y la LFA-1 (antígeno asociado al funcionamiento leucocítico 1) es una integrina β_2 expresada sobre los linfocitos T y los fagocitos.

Interferón γ (IFN-γ). Citocina producida por los linfocitos T y los linfocitos NK, cuya función principal consiste en activar a los macrófagos en la respuesta inmunitaria innata y en la celular adaptativa. (El IFN-γ también recibe el *nombre de interferón inmunitario o de tipo II.*)

Interferones de tipo I (IFN-α, IFN-β). Familia de citocinas, formada por varias proteínas del IFN-α afines desde el punto de vista estructural y una sola del IFN-β, que siempre ejercen potentes acciones antivíricas. La principal fuente del IFN-α son los fagocitos mononucleares; el IFN-β se produce en muchas células, entre ellas los fibroblastos. El IFN-α y el IFN-β se unen al mismo receptor de la superficie celular y provocan respuestas biológicas similares. Los IFN de tipo I inhiben la multiplicación vírica, aumentan la capacidad lítica de los linfocitos NK, incrementan la expresión de las moléculas del CPH de la clase I sobre las células infectadas por virus, y estimulan el desarrollo de los linfocitos T_H1, sobre todo en el hombre.

Interleucina (IL). Denominación alternativa de las citocinas que en un principio se empleó para describir aquella sintetizada por *los leucocitos* y que actúa sobre *ellos. En la* actualidad, el término se utiliza en general acompañado por un sufijo numérico para designar una citocina concreta desde el punto de vista estructural, sea cual sea su origen o su lugar de acción.

Interleucina 1 (IL-1). Citocina producida básicamente por los fagocitos mononucleares activados cuya función principal consiste en participar en las respuestas inflamatorias correspondientes a la inmunidad innata del huésped. Las dos formas de la IL-1 (α y β) se unen a los mismos receptores y ejercen unos efectos biológicos idénticos, entre ellos la inducción de las moléculas de adhesión en las células endoteliales, la estimulación de la producción de quimiocinas por las células endoteliales y los macrófagos, la estimulación de la síntesis de reactantes de la fase aguda por el hígado y la fiebre.

Interleucina 2 (IL-2). Citocina producida por los linfocitos T tras su activación a cargo de un antígeno, que actúa de forma autocrina para estimular la proliferación de los linfocitos T y también potencia su muerte celular por apoptosis una vez activados a través de los antígenos. Por tanto, la IL-2 es necesaria para la inducción de las respuestas inmunitarias a través de los linfocitos T y para su autorregulación. Además, estimula la proliferación de los linfocitos NK y B, así como sus funciones efectoras.

Interleucina 3 (IL-3). Citocina producida por los linfocitos T CD4$^+$ que fomenta la expansión de los progenitores medulares inmaduros correspondientes a todos los tipos conocidos de células sanguíneas maduras. La IL-3 también recibe el nombre de factor estimulador de las colonias de múltiples estirpes.

Interleucina 4 (IL-4). Citocina producida sobre todo por el subconjunto T_H2 de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ cuyas funciones consisten en inducir la diferenciación de los linfocitos T_H2 a partir de precursores CD4$^+$ indiferenciados, estimular la producción de IgE por los linfocitos B e inhibir el funcionamiento de los macrófagos dependiente del IFN-γ.

Interleucina 5 (IL-5). Citocina producida por los linfocitos T_H2 CD4$^+$ y los mastocitos activados que estimula el crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos y activa los ya maduros.

Interleucina 6 (IL-6). Citocina producida por numerosos tipos celulares, como los fagocitos mononucleares activados, las células endoteliales y los fibroblastos que actúa tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa. La IL-6 estimula la síntesis de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos, así como el crecimiento de los linfocitos B productores de anticuerpos.

Interleucina 7 (IL-7). Citocina segregada por las células del estroma de la médula ósea que estimula la supervivencia y la expansión de los precursores inmaduros de los linfocitos B y T, pero ya asignados a una estirpe.

Interleucina 10 (IL-10). Citocina producida por los macrófagos activados y por algunos linfocitos T cooperadores cuya función principal consiste en inhibir los macrófagos activados y, por tanto, mantener el control homeostático de las reacciones inmunitarias innatas y celulares.

Interleucina 12 (IL-12). Citocina producida por los fagocitos mononucleares y las células dendríticas que sirve como mediador de las respuestas inmunitarias innatas frente a los microbios intracelulares y constituye un inductor clave de las respuestas inmunitarias celulares contra estos microorganismos. La IL-12 activa las células NK, favorece la producción de IFN-γ por los linfocitos NK y T, facilita la actividad citolítica de las células NK y los LTC, y fomenta el desarrollo de los linfocitos T_H1.

Interleucina 15 (IL-15). Citocina producida por los fagocitos mononucleares y otras células a raíz de una infección vírica cuya función principal consiste en estimular la proliferación de los linfocitos NK. Es semejante a la IL-2 desde el punto de vista estructural.

Interleucina 17 (IL-17). Familia de citocinas proinflamatorias que presentan relaciones estructurales entre sí: algunas producen una lesión tisular en las enfermedades autoinmunitarias y otras protegen contra las infecciones bacterianas. Los linfocitos T efectores CD4$^+$ que producen IL-17 forman una estirpe aparte de los linfocitos T_H1 o T_H2, llamada T_H17.

Interleucina 18 (IL-18). Citocina producida por los macrófagos en respuesta a los LPS y otros productos microbianos que funciona junto con la IL-12 como inductor de la inmunidad celular. La IL-18 actúa sinérgicamente con la IL-12 para estimular la producción de IFN-γ por los linfocitos NK y T. La IL-18 tiene una estructura homóloga a la IL-1, pero es diferente en el aspecto funcional.

Intermediarios reactivos del oxígeno (IRO). Metabolitos muy reactivos del oxígeno, como el anión superóxido, el radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno, producidos por los fagocitos activados. Los fagocitos utilizan los IRO para formar oxihaluros que afectan a las bacterias ingeridas. Los IRO también pueden liberarse a partir de las células y favorecer las respuestas inflamatorias o provocar una lesión en el tejido.

Isotipo. Cualquiera de los cinco tipos de anticuerpos, determinados por la cadena pesada que esté presente en ellos entre sus cinco formas distintas. Los isotipos de los anticuerpos son IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, y cada uno ejecuta una serie diferente de funciones efectoras. Otras variaciones estructurales caracterizan los diversos subtipos de IgG e IgA.

Lck. Tirosina cinasa de la familia Src que no cumple funciones receptoras y está asociada de forma no covalente a las colas citoplásmicas de las moléculas de CD4 y CD8 en los linfocitos T, participando en los primeros fenómenos de transmisión de señales correspondientes a la activación del linfocito T inducido por antígenos. La Lck interviene en la fosforilación de la tirosina presente en las colas citoplásmicas de las proteínas CD3 y ζ pertenecientes al complejo RLT.

Lectina de unión a la manosa (MBL). Proteína plasmática que se une a las manosas situadas sobre las paredes de las células bacterianas y actúa como una opsonina al favorecer la fagocitosis de las bacterias por parte de los macrófagos. Los macrófagos expresan un receptor de superficie para el C1q que también puede unirse a la MBL y permitir la captación de los microorganismos opsonizados.

***Leishmania*.** Protozoo parásito intracelular estricto que infecta a los macrófagos y puede ocasionar una enfermedad inflamatoria crónica extendida entre numerosos tejidos. La infección por *Leishmania* en los ratones ha servido de modelo como sistema para estudiar las funciones efectoras de diversas citocinas y de los subconjuntos de linfocitos T cooperadores que las producen. La respuesta del T_H1 a *Leishmania major* y la síntesis asociada de IFN-γ detienen la infección, mientras que la del T_H2 con producción de IL-4 da lugar a una enfermedad diseminada mortal.

Leucemia. Neoplasia maligna que afecta a los precursores de las células sanguíneas en la médula ósea, caracterizada por una gran cantidad de células leucémicas que suelen ocupar la médula ósea y circulan a menudo por el torrente sanguíneo. Las leucemias linfocíticas derivan de los precursores de los linfocitos B o T, las mielógenas de los precursores de los granulocitos o los monocitos, y las eritroides de los precursores de los glóbulos rojos.

Leucotrienos. Clase de mediadores lipídicos de la inflamación derivados del ácido araquidónico y producidos por la vía de la lipooxigenasa en numerosos tipos celulares. Los mastocitos elaboran abundantes cantidades de leucotrieno C_4 (LTC_4) y sus productos de degradación LTD_4 y LTE_4, que se unen a unos receptores específicos en las células del músculo liso y provocan una broncoconstricción prolongada. Los leucotrienos toman parte en los procesos patológicos del asma bronquial. En conjunto, LTC_4, LTD_4 y LTE_4 constituyen lo que en tiempos se llamó sustancia de reacción lenta de la anafilaxia.

Ligando de c-Kit (factor de la célula troncal). Proteína necesaria para la hematopoyesis, las primeras fases de desarrollo de los linfocitos T en el timo y la formación *de los mastocitos. Las células del estroma producen el li*gando del c-Kit en la médula ósea y en el timo, según sus formas soluble y ligada a la membrana, y se une al receptor de membrana de la tirosina cinasa c-Kit sobre las células troncales pluripotenciales.

Ligando de Fas (ligando de CD95). Proteína de membrana que pertenece a la familia proteínica del TNF y se expresa sobre los linfocitos T activados. El ligando de Fas se une a Fas, lo que estimula una vía señalizadora que conduce a la muerte celular por apoptosis de la célula que expresa Fas. Las mutaciones en el gen del ligando de Fas provocan una enfermedad autoinmunitaria sistémica en los ratones.

Ligandos peptídicos alterados (LPA). Péptidos con una alteración en los aminoácidos de contacto del RLT, que desencadena respuestas diferentes a las que ofrecen los ligandos peptídicos naturales. Los ligandos peptídicos alterados pueden ser importantes para regular la activación de los linfocitos T en condiciones fisiológicas, patológicas o terapéuticas.

Linfocina. Denominación antigua que recibe una citocina (mediador proteínico soluble de las respuestas inmunitarias) producida por los linfocitos.

Linfocito B. Único tipo celular capaz de producir moléculas de anticuerpo y, por tanto, componente celular central dentro de las respuestas inmunitarias humorales. Los linfocitos B, aparecen en la médula ósea, y su forma madura se encuentra sobre todo en los folículos linfáticos de los tejidos linfáticos secundarios, en la médula ósea y, en escasa cantidad, en la circulación.

Linfocito B inmaduro. Linfocito B cuya membrana es IgM^+ e IgD^-, recién derivado de los precursores medulares, que ni prolifera ni se diferencia en respuesta a los antígenos, pero en cambio sí que puede sufrir una muerte por apoptosis o perder su actividad. Esta propiedad tiene importancia para la selección negativa de aquellos linfocitos B que son específicos frente a los antígenos propios presentes en la médula ósea.

Linfocito B maduro. Linfocitos B indiferenciados y competentes que expresan IgM e IgD, representan la etapa final a lo largo del proceso madurativo de la linfocito B en la médula ósea y pueblan los órganos linfáticos periféricos.

Linfocito granular grande. Nombre alternativo de un linfocito NK basado en el aspecto morfológico de este tipo celular en la sangre.

Linfocito indiferenciado o virgen. Linfocito B o T maduro que aún no ha tropezado todavía con ningún antígeno, ni desciende de un linfocito maduro estimulado por un *antígeno. Cuando un antígeno estimula los linfocitos* vírgenes, se diferencian en linfocitos efectores, como los linfocitos B secretores de anticuerpos o los linfocitos T cooperadorees y los LTC. Los linfocitos vírgenes tienen marcadores de superficie y patrones de recirculación diferentes a los linfocitos ya activados. («Virgen» también se aplica a una persona sin inmunizar.)

Linfocito pre-B. Linfocito B en desarrollo presente únicamente en los tejidos hematopoyéticos, que se encuentra en una fase madurativa caracterizada por la expresión de cadenas pesadas μ de las Ig en el citoplasma y cadenas ligeras subrogadas, pero no cadenas ligeras de las Ig. Los receptores de los linfocitos pre-B constituidos por cadenas μ y cadenas ligeras subrogadas emiten señales que estimulan la maduración posterior de la célula pre-B en un linfocito B inmaduro.

Linfocito pre-T. Linfocito T en desarrollo situado en el timo *a nivel de una fase madurativa caracterizada por la expre*sión de la cadena β del RLT, pero no de la cadena α ni de CD4 o CD8. En los linfocitos pre-T, la cadena β del RLT del RLT se encuentra sobre la superficie celular formando parte del receptor del linfocito pre-T.

Linfocito pro-B. Linfocito B en desarrollo situado en la médula ósea, que representa la primera célula asignada a la estirpe linfocítica B. Los linfocitos pro-B no producen Ig, pero pueden distinguirse de otras células inmaduras por la expresión de moléculas de superficie restringidas a la estirpe B, como CD19 y CD10.

Linfocito pro-T. Linfocito T en desarrollo situado en la corteza del timo, que ha llegado poco antes desde la médula ósea y no expresa RLT, CD3, cadenas ζ ni moléculas CD4 o CD8. Los linfocitos pro-T también se llaman timocitos negativos dobles.

Linfocito T. Tipo de célula que interviene en las respuestas inmunitarias celulares del sistema inmunitario adaptativo. Los linfocitos T maduran en el timo, circulan por la sangre, pueblan los tejidos linfáticos secundarios y resultan atraídos hacia los lugares periféricos de exposición a los antígenos. Expresan receptores del antígeno (RLT) que reconocen fragmentos peptídicos de proteínas ajenas ligados a las moléculas del CPH propio. Los subconjuntos funcionales de los linfocitos T se dividen en los linfocitos T cooperadores $CD4^+$ y los LTC $CD8^+$.

Linfocito T citotóxico (o citolítico) (LTC). Tipo de linfocito T cuya principal función efectora consiste en reconocer y destruir las células anfitrionas infectadas por los virus o por otros microbios intracelulares. Los LTC suelen expresar CD8 y reconocen los péptidos microbianos presentados por las moléculas del CPH de la clase I. La destrucción de las células infectadas por los LTC pasa por la liberación de gránulos citoplásmicos cuyo contenido incluye proteínas formadoras de poros en la membrana y enzimas que ponen en marcha la apoptosis de la célula infectada.

Linfocito T precitotóxico (pre-LTC). Linfocito T $CD8^+$ indiferenciado maduro que no puede cumplir funciones efectoras, pero que, al activarse por antígenos y coestimuladores, se diferenciará en un LTC capaz de provocar la lisis de las células elegidas así como de segregar citocinas.

Linfocito T supresor. Linfocitos T que bloquean la activación y el funcionamiento de otros linfocitos T efectores. La función supresora puede atribuirse a una población de linfocitos T aún mal delimitada, llamada en la actualidad **linfocitos T reguladores.**

Linfocitos B B-1. Subconjunto de linfocitos B que aparecen *durante la ontogenia antes que los linfocitos B corrientes;* expresan un repertorio limitado de genes V con escasa diversidad de unión, y segregan anticuerpos IgM que se unen a antígenos independientes de los linfocitos T. Muchos linfocitos B-1 expresan la molécula CD5 (Ly-1).

Linfocitos B de la zona marginal. Subconjunto de linfocitos B observado exclusivamente en la zona marginal del bazo que responden con rapidez a los antígenos microbianos transportados por la sangre mediante la producción de un reducido catálogo de anticuerpos IgM.

Linfocitos citolíticos activados por linfocinas (LAK). Linfocitos NK cuya actividad citolítica hacia las células tumorales queda potenciada a raíz de su exposición a dosis altas de IL-2. Los linfocitos LAK generadas *in vitro* han vuelto por transferencia adoptiva a los pacientes con un cáncer como tratamiento antitumoral.

Linfocitos citolíticos naturales (NK). Subconjunto de linfocitos derivados de la médula ósea, aparte de los linfocitos B o T, que en la respuesta inmunitaria innata sirven para destruir las células infectadas por microbios a través de mecanismos líticos directos y mediante la secreción de IFN-γ. Los linfocitos NK no expresan receptores del antígeno que sigan una distribución clonal como los receptores para las Ig o los RLT, y su activación está regulada por una combinación de receptores de la superficie celular estimuladores e inhibidores, que, en el caso de estos últimos, reconocen las moléculas del CPH propio.

Linfocitos infiltrantes de tumores (LIT). Linfocitos aislados a partir de los infiltrados inflamatorios presentes en las piezas de los tumores sólidos tras su resección quirúrgica y a su alrededor, cargados de linfocitos NK y LTC específicos del tumor. En un modelo experimental de tratamiento contra el cáncer, los LIT crecen *in vitro* en presencia de dosis altas de IL-2 y a continuación sufren una nueva transferencia adoptiva en los pacientes con el tumor.

Linfocitos intraepidérmicos. Linfocitos T observados dentro de la capa epidérmica de la piel. En el ratón, la mayoría de los linfocitos T intraepidérmicos expresa la forma γδ del RLT (véase **linfocitos T intraepiteliales**).

Linfocitos de memoria. Linfocitos B o T que participan en respuestas rápidas y más amplias (es decir, de memoria o de recuerdo) frente a la segunda exposición a los antígenos y las siguientes. Los linfocitos B y T de memoria surgen tras la estimulación antigénica de los linfocitos vírgenes y sobreviven durante muchos años en un estado latente desde el punto de vista funcional después de eliminarse el antígeno.

Linfocitos T citolíticos naturales (linfocitos NKT). Subconjunto de linfocitos cuantitativamente pequeño que expresa moléculas de superficie características de los linfocitos NK y T. Presentan una variedad muy escasa de receptores del antígeno αβ de los linfocitos T, y cumplen diversas funciones efectoras típicas de los linfocitos T cooperadores. Se considera que los linfocitos NKT forman parte de los sistemas inmunitarios adaptativo e innato. Algunas reconocen antígenos lipídicos presentados por las moléculas CD1.

Linfocitos T cooperadores. Subconjunto funcional de los linfocitos T cuyas principales funciones efectoras consisten en activar los macrófagos durante las respuestas inmunitarias celulares y favorecer la producción de anticuerpos por los linfocitos B durante las respuestas inmunitarias humorales. En estas funciones efectoras participan las citocinas segregadas y el ligando del CD40 del linfocito T al unirse al CD40 del linfocito B o el macrófago. La mayoría de los linfocitos T cooperadores expresa la molécula CD4.

Linfocitos T intraepiteliales. Linfocitos T presentes en la epidermis de la piel y en los epitelios mucosos, cuya característica consiste en expresar una variedad reducida de receptores del antígeno. Algunos de estos linfocitos son capaces de reconocer los productos microbianos, como los glucolípidos, asociados a moléculas similares al CPH de la clase I no polimorfas. Los linfocitos T intraepiteliales pueden considerarse células efectoras de la inmunidad innata y actúan en la defensa del huésped al segregar citocinas y activar los fagocitos, y al destruir las células infectadas.

Linfocitos T reguladores. Población de linfocitos T que regula la activación de otros linfocitos T y resulta necesaria para mantener la tolerancia periférica a los antígenos propios. La mayoría de los linfocitos T reguladores son CD4$^+$ y muchos expresan CD25, la cadena α del receptor de la IL-2 y el factor de transcripción FoxP3 de manera constitutiva.

Linfocitos T_H1. Subconjunto funcional de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ que segrega una serie particular de citocinas, como el IFN-γ, y cuya función principal consiste en estimular la defensa contra las infecciones, sobre todo por microbios intracelulares, a través de los fagocitos.

Linfocitos T_H2. Subconjunto funcional de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ que segrega una serie particular de citocinas, como la IL-4 y la IL-5, y cuyas funciones principales consisten en estimular las reacciones inmunitarias que suceden a través de la IgE y los eosinófilos/mastocitos, y en reducir las respuestas de los T_H1.

Linfocitos T_H17. Subconjunto funcional de los linfocitos T cooperadores CD4$^+$ que segrega una serie particular de citocinas inflamatorias, como la IL-17, de carácter protector contra determinadas infecciones bacterianas y que también intervienenen las respuestas patógenas de las enfermedades autoinmunitarias.

Linfoma. Tumor maligno de los linfocitos B o T que suele originarse y diseminarse entre los tejidos linfáticos pero puede propagarse hacia otros tejidos. Los linfomas suelen expresar características fenotípicas de los linfocitos normales a partir de los que derivan.

Linfoma de Burkitt. Tumor maligno de los linfocitos B que se define por sus características histológicas, pero casi siempre conlleva una translocación cromosómica recíproca entre los *loci* génicos de las Ig y el gen celular *myc* en el cromosoma 8. Muchos casos de linfoma de Burkitt están asociados a una infección por el virus de Epstein-Barr.

Linfotoxina (LT, TNF-β). Citocina producida por los linfocitos T, que es homóloga al TNF y se une a los mismos receptores. Al igual que el TNF, la LT ejerce efectos proinflamatorios, entre ellos la activación del endotelio y los neutrófilos. También resulta decisiva para el desarrollo normal de los órganos linfáticos.

Lipopolisacárido. Sinónimo de **endotoxina.**

Lisosoma. Orgánulo ácido rodeado por una membrana, abundante en las células fagocíticas, que contiene enzimas proteolíticas encargadas de degradar proteínas derivadas del medio extracelular y del interior de la célula. Los lisosomas participan en la vía de procesamiento del antígeno del CPH de la clase II.

LMP-2 y LMP-7. Dos subunidades catalíticas del proteosoma, orgánulo que degrada las proteínas citosólicas en péptidos a lo largo de la vía de presentación de antígenos del CPH de la clase I. La LMP-2 y la LMP-7 están codificadas por genes del CPH; el IFN-γ estimula su producción y son especialmente importantes para generar los péptidos de unión al CPH de la clase I.

Lugar con privilegio inmunitario. Lugar inaccesible a las respuestas inmunitarias dentro de un organismo o que las suprime debido a su constitución. La cámara anterior del ojo, los testículos y el cerebro son ejemplos de lugares inmunológicos privilegiados.

Lupus eritematoso sistémico (LES). Enfermedad autoinmunitaria sistémica crónica que afecta sobre todo a las mujeres y se caracteriza por exantemas, artritis, glomerulonefritis, anemia hemolítica, trombocitopenia y alteraciones del sistema nervioso central. Los pacientes con LES tienen numerosos autoanticuerpos diferentes, en especial anticuerpos anti-ADN. Muchas de sus manifestaciones se deben a la formación de unos inmunocomplejos compuestos por autoanticuerpos y sus antígenos específicos, que se depositan en los pequeños vasos sanguíneos de diversos tejidos. No se conoce el mecanismo subyacente a la pérdida de la autotolerancia en el LES.

Macrófago. Célula fagocítica alojada en los tejidos que deriva de los monocitos sanguíneos y desempeña funciones importantes en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Los macrófagos se activan a partir de productos microbianos como endotoxinas y de citocinas de los linfocitos T como el IFN-γ. Una vez activados, fagocitan los microorganismos y los destruyen, segregan citocinas proinflamatorias y presentan antígenos a los linfocitos T cooperadores. Los macrófagos pueden adoptar diversas formas estructurales en los distintos tejidos, como la microglía en el sistema nervioso central, las células de Kupffer en el hígado, los macrófagos alveolares en el pulmón y los osteoclastos en el hueso.

Maduración de la afinidad. Proceso que eleva la afinidad de los anticuerpos por un antígeno proteínico concreto a medida que avanza una respuesta humoral. La maduración de la afinidad tiene lugar en los centros germinales de los tejidos linfáticos, y sucede como consecuencia de la mutación somática de los genes de las Ig, seguida de la supervivencia selectiva de aquellos linfocitos B que producen los anticuerpos de mayor afinidad.

Maduración linfocítica. Proceso por el que las células troncales pluripotenciales de la médula ósea se convierten en los linfocitos B o T indiferenciados maduros que expresan receptores del antígeno, y pueblan los tejidos linfáticos periféricos. Este fenómeno tiene lugar en los ambientes especializados de la médula ósea (para los linfocitos B) y el timo (para los linfocitos T).

Mastocito. Principal célula efectora de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alérgicas). Los mastocitos derivan de la médula, residen en la mayoría de los tejidos adyacentes a los vasos sanguíneos, expresan un receptor del Fc con una afinidad alta por la IgE y contienen numerosos gránulos llenos de mediadores. La inducción en los mastocitos del entrecruzamiento entre la IgE y los receptores del Fc por parte de los antígenos provoca una liberación del contenido de sus gránulos, así como una nueva síntesis y secreción de otros mediadores, lo que da lugar a una reacción de hipersensibilidad inmediata.

Médula ósea. Cavidad central del hueso que constituye el punto de generación para todas las células sanguíneas en los adultos, incluidos los linfocitos inmaduros, y el lugar de maduración para los linfocitos B.

Memoria. Propiedad del sistema inmunitario adaptativo para responder con mayor velocidad, potencia y eficacia a la exposición repetida frente a un antígeno, en comparación con su respuesta tras la primera exposición.

Método de Southern. Técnica utilizada para determinar la organización del ADN genómico alrededor de un gen concreto. Este ADN se corta en fragmentos mediante endonucleasas de restricción, se separan los de tamaño diferente a través de una electroforesis en gel, y a continuación se inmoviliza (transfiere) el ADN en una lámina de nitrocelulosa o de nailon. Así, puede detectarse la posición de un fragmento particular de ADN y, por tanto, su tamaño con el uso de una sonda de ADN que contenga una secuencia homóloga y esté marcada radioactivamente. (Véase el apéndice III para consultar una descripción detallada.)

Mieloma múltiple. Tumor maligno de los linfocitos B productores de anticuerpos que suele segregar Ig o porciones de sus moléculas. Los anticuerpos monoclonales generados por los mielomas múltiples resultaron decisivos en los primeros análisis bioquímicos para determinar la estructura de los anticuerpos.

Migración linfocítica. Movimiento de los linfocitos desde el torrente sanguíneo hacia los tejidos periféricos.

Mimetismo molecular. Mecanismo propuesto de autoinmunidad, desencadenado a partir de la infección por un microbio que contiene antígenos causantes de una reacción cruzada con los antígenos propios. Las respuestas inmunitarias a los microorganismos acaban en reacciones contra los tejidos del individuo.

Modelo de selección de determinantes. Modelo que permite explicar las respuestas inmunitarias vinculadas al CPH, propuesto antes de demostrarse la unión péptido-molécula del CPH. El modelo afirma que los productos de los genes del CPH de cada persona seleccionan qué determinantes de los antígenos proteínicos serán inmunógenos en dicha persona.

Modificadores de la respuesta biológica. Moléculas, como las citocinas, utilizadas en la clínica como moduladores de la inflamación, la inmunidad y la hematopoyesis.

Molécula de adhesión. Molécula de la superficie celular cuya función consiste en favorecer las interacciones adhesivas con otras células sobre una matriz extracelular. Los leucocitos expresan diversos tipos de moléculas de adhesión, como selectinas, integrinas y miembros de la superfamilia de las Ig, que desempeñan un papel decisivo en la migración de las células y en la activación celular dentro de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa.

Molécula auxiliar. Molécula de la superficie linfocítica distinta al complejo del receptor del antígeno, que participa en funciones de adhesión o transmisión de señales importantes para la activación de los linfocitos o su migración.

Molécula del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Proteína de membrana heterodimérica codificada en el *locus* del CPH, que actúa como molécula presentadora de péptidos para su reconocimiento por parte de los linfocitos T. Existen dos tipos estructurales distintos de moléculas del CPH. Las de la clase I están presentes en la mayoría de las células nucleadas, se unen a péptidos derivados de las proteínas citosólicas y son reconocidas por los linfocitos T $CD8^+$. Las de la clase II quedan restringidas básicamente a las CPA profesionales, se unen a péptidos derivados de las proteínas incorporadas por endocitosis y son reconocidas por los linfocitos T $CD4^+$.

Molécula del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase I. Una de las dos formas de proteínas de membrana polimorfas heterodiméricas que se unen a los fragmentos peptídicos de los antígenos proteínicos y los presentan sobre la superficie de las CPA para su reconocimiento por los linfocitos T. Las moléculas del CPH de la clase I suelen exhibir péptidos derivados del citoplasma celular.

Molécula del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la clase II. Una de las dos formas de proteínas de membrana polimorfas heterodiméricas que se unen a los fragmentos peptídicos de los antígenos proteínicos y los presentan sobre la superficie de las CPA para su reconocimiento por los linfocitos T. Las moléculas del CPH de la clase II suelen exhibir péptidos derivados de las proteínas extracelulares que se interiorizan en vesículas fagocíticas o endocíticas.

Molécula H-2. Molécula del CPH en el ratón. En un principio, el CPH del ratón recibió el nombre de *locus* H-2.

Moléculas CD. Moléculas de la superficie celular expresadas en diversos tipos celulares del sistema inmunitario que se designan según su "grupo de diferenciación" o número CD. Véase el apéndice II para consultar una lista de moléculas CD.

Monocina. Nombre antiguo para una citocina producida por los fagocitos mononucleares.

Monocito. Tipo de célula sanguínea circulante derivada de la médula ósea que es el precursor de los macrófagos tisulares. Los monocitos experimentan una atracción activa hacia los focos inflamatorios, donde se diferencian en macrófagos.

Motivo de activación del inmunorreceptor basado en la tirosina (ITAM). Motivo conservado que está compuesto por dos copias de la secuencia tirosina-X-X-leucina (donde X es un aminoácido sin especificar), aparece en las colas citoplásmicas de diversas proteínas de membrana pertenecientes al sistema inmunitario y participa en la transmisión de las señales. Los ITAM están presentes en las proteínas ζ y CD3 del complejo RLT, en las proteínas Igα e Igβ del complejo RLB, y en varios receptores para la Fc de las Ig. Cuando estos receptores se unen a sus ligandos, las tirosina de los ITAM se fosforilan y forman lugares de anclaje para otras moléculas dedicadas a la propagación de las vías de transmisión de señales activadoras en las células.

Motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en la tirosina (ITIM). Motivo de 6 aminoácidos (isoleucina-X-tirosina-X-X-leucina) que se observa en las colas citoplásmicas de diversos receptores inhibidores pertenecientes al sistema inmunitario, como el FcγRIIB en los linfocitos B y los receptores de los linfocitos citolíticos similares a la Ig (RLT) en los linfocitos NK. Cuando estos receptores se unen a sus ligandos, los ITIM se fosforilan sobre tirosina y producen un lugar de anclaje para las tirosinfosfatasas de las proteínas, que a su vez sirven para inhibir otras vías de transmisión de señales.

Muerte celular programada. Vía de muerte celular por apoptosis que sucede en los linfocitos privados de los estímulos necesarios para la supervivencia, como los factores de crecimiento o los coestimuladores. La muerte celular programada, también llamada muerte por abandono o muerte celular pasiva, se caracteriza por la liberación de citocromo *c* mitocondrial hacia el citoplasma, la activación de la caspasa 9 y la puesta en marcha de la vía apoptósica.

Mycobacterium. Género de bacterias aerobias que abarca muchas especies capaces de sobrevivir en el interior de los fagocitos y causar una enfermedad. La principal defensa del huésped frente a las micobacterias como *Mycobacterium tuberculosis* consiste en la inmunidad celular.

Neutrófilo (leucocito polimorfonuclear, PMN). Célula fagocítica caracterizada por un núcleo lobulilar segmentado y gránulos citoplásmicos llenos de enzimas degradantes. Los PMN son los glóbulos blancos más abundantes en la circulación y representan el principal tipo celular que interviene en las respuestas inflamatorias agudas contra las infecciones bacterianas.

***N*-formilmetionina.** Aminoácido situado al inicio de todas las proteínas de las bacterias y de los animales aparte de los mamíferos (excepto las sintetizadas en el interior de las mitocondrias) y que sirve como señal de infección para el sistema inmunitario innato. Los neutrófilos expresan unos receptores específicos para los péptidos que contienen N-formilmetionina, que participan en su activación.

Nucleótidos CpG. Secuencias de citidina-guanosina sin metilar presentes en el ADN bacteriano que estimulan las respuestas inmunitarias innatas. Los TLR-9 reconocen los nucleótidos CpG, que tienen propiedades adyuvantes en el sistema inmunitario de los mamíferos, y pueden ser importantes para la eficacia de las vacunas de ADN.

Nucleótidos N. Nombre adjudicado a los nucleótidos añadidos de forma aleatoria en las uniones entre los segmentos génicos V, D y J de los genes de las Ig o los RLT durante el desarrollo de los linfocitos. La incorporación de hasta 20 de estos nucleótidos, a través de la enzima desoxirribonucleotidil-transferasa terminal, aporta diversidad al repertorio de anticuerpos y RLT.

Nucleótidos P. Secuencias cortas de nucleótidos repetidas e invertidas en las uniones VDJ de los genes reordenados de las Ig y los RLT, que se generan por la escisión asimétrica de los intermediarios del ADN en horquilla a través de RAG-1 y RAG-2 durante los fenómenos de recombinación somática. Los nucleótidos P contribuyen a la diversidad de unión de los receptores del antígeno.

Opsonina. Macromolécula que queda unida a la superficie de un microbio y puede ser reconocida por los receptores de superficie de los neutrófilos y los macrófagos, con lo que aumenta la eficiencia de la fagocitosis microbiana. Las opsoninas consisten en anticuerpos IgG, reconocidos por el receptor de Fcγ de los fagocitos, y fragmentos de las proteínas del complemento, reconocidos por el RC1 (CD35) y por la integrina leucocítica Mac-1.

Opsonización. Proceso de unión de las opsoninas a las superficies de los microbios, como la IgG o los fragmentos del complemento, con el fin de marcarlos para su fagocitosis.

Organización en la línea germinal. Distribución heredada de los segmentos génicos correspondientes a las regiones variable, de diversidad, de unión y constante en los *loci* de los receptores del antígeno presentes en las células no linfáticas o en los linfocitos inmaduros. En los linfocitos B o T en desarrollo, la organización en la línea germinal se modifica por recombinación somática para formar los genes funcionales de las Ig o de los RLT.

Órgano linfático generador. Órgano en el que se forman linfocitos a partir de sus precursores inmaduros. La médula ósea y el timo son los principales órganos linfáticos generadores en los que se producen los linfocitos B y T, respectivamente.

Órganos y tejidos linfáticos periféricos. Agregados organizados de linfocitos y células auxiliares, como el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos asociados a las mucosas, en los que se ponen en marcha las respuestas inmunitarias adaptativas.

Óxido nítrico. Molécula efectora biológica dotada de una amplia gama de actividades, que funciona en los macrófagos como un potente microbicida para destruir los microorganismos ingeridos.

Patogenicidad. Capacidad de un microorganismo para provocar una enfermedad. Numerosos mecanismos pueden contribuir a la patogenicidad, como la producción de toxinas, la estimulación de las respuestas inflamatorias en el huésped y la perturbación del metabolismo en la célula anfitriona.

Pentraxinas. Familia de proteínas plasmáticas que contienen cinco subunidades globulares idénticas; entre ellas figura la proteína C-reactiva, un reactante de la fase aguda.

Péptido antagonista. Ligandos peptídicos alternativos de un RLT en los que han cambiado uno o dos de los residuos de contacto con los RLT, por lo que se emiten señales negativas hacia los linfocitos T específicos que inhiben sus respuestas a los péptidos naturales.

Péptido de la cadena invariable asociado a la clase II (CLIP). Residuo peptídico de la cadena invariable que se sitúa en la hendidura de unión al péptido del CPH de la clase II, y resulta eliminado por la acción de la molécula HLA-DM antes de que esta hendidura quede al acceso de los péptidos producidos a partir de los antígenos proteínicos extracelulares.

Perforina. Proteína que es homóloga a la proteína C9 del complemento y está presente como monómero en los gránulos de los LTC y los linfocitos NK. Cuando se libera a partir de dichos gránulos o de los linfocitos NK activados, forma un complejo con las granzimas y los proteoglucanos que se une a la membrana plasmática de la célula elegida y favorece la entrada de las granzimas a su interior. Este canal puede provocar la lisis osmótica de la célula seleccionada y sirve como conducto para el flujo hacia dentro de las enzimas derivadas de los gránulos de los LTC.

Placas de Peyer. Tejido linfático organizado presente en la lámina propia del intestino delgado donde pueden ponerse en marcha las respuestas inmunitarias frente a los antígenos ingeridos. Las placas de Peyer están compuestas sobre todo por linfocitos B, con una cantidad menor de linfocitos T y células auxiliares, cuya organización en folículos es similar a la observada en los ganglios linfáticos, a menudo también con centros germinales.

Polimorfismo. Existencia como mínimo de dos formas alternativas de un gen, o variantes cuya presencia mantiene una frecuencia estable dentro de una población. Cada variante común de un gen polimorfo recibe el nombre de alelo, y una persona puede portar dos diferentes de un mismo gen, cada uno heredado de uno de sus progenitores. Los genes del CPH son los más polimorfos en el genoma de los mamíferos.

Polivalencia. Presencia de múltiples copias idénticas de un epítopo en una sola molécula, superficie celular o partícula antigénica. Los antígenos polivalentes, como los polisacáridos de la cápsula bacteriana, suelen ser capaces de activar los linfocitos B con independencia de los linfocitos T cooperadores.

Potenciador. Secuencia génica de nucleótidos que tiene un carácter regulador y está situada por encima o por debajo del promotor, se une a los factores de transcripción y aumenta la actividad de dicho promotor. En las células del sistema inmunitario, los potenciadores son los responsables de integrar las señales procedentes de la superficie celular que dan lugar a la transcripción inducida de los genes encargados de codificar muchas de las proteínas efectoras de una respuesta inmunitaria, como las citocinas.

Presentación de antígenos. Exhibición de los péptidos ligados por moléculas del CPH sobre la superficie de una CPA que permite el reconocimiento específico por los RLT y la activación de los linfocitos T.

Presentación directa de antígenos (o alorreconocimiento directo). Presentación de las alomoléculas del CPH situadas en la superficie de las células del injerto a los linfocitos T del receptor, que lleva a su activación sin necesidad de su procesamiento. El reconocimiento directo de las moléculas ajenas del CPH es una reacción cruzada en la que un RLT normal, que reconoce una molécula propia del CPH además del péptido ajeno, responde de forma cruzada a una alomolécula del CPH más el péptido. La presentación directa es la responsable parcial de las potentes respuestas de los linfocitos T frente a los aloinjertos.

Presentación indirecta de antígenos (o alorreconocimiento indirecto). En la inmunología del trasplante, vía de presentación de las moléculas del CPH del donante (alogénicas) por parte de las CPA del receptor, en la que intervienen los mismos mecanismos utilizados para presentar las proteínas de los microbios. Las CPA profesionales del receptor procesan las proteínas del CPH alogénicas, y presentan a los linfocitos T del huésped los péptidos derivados de sus moléculas, asociados a las moléculas del CPH del receptor (propias). A diferencia de esta presentación indirecta de los antígenos, la presentación directa consiste en que los linfocitos T del receptor reconocen moléculas del CPH alogénicas sin procesar sobre la superficie de las células del injerto.

Pre-Tα. Proteína transmembranosa invariable con un solo dominio extracelular de tipo Ig que se asocia a la cadena β del RLT en los linfocitos pre-T para formar el receptor del linfocito pre-T.

Procesamiento del antígeno. Transformación intracelular en péptidos de los antígenos proteínicos procedentes del espacio extracelular o del citosol, e incorporación de estos péptidos a las moléculas del CPH para su presentación a los linfocitos T.

Promotor. Secuencia de ADN en dirección 5' inmediata al punto de inicio de la transcripción de un gen donde se unen las proteínas que ponen en marcha este proceso. El término *promotor* suele utilizarse para referirse a toda la región reguladora 5' de un gen, incluidos los potenciadores, que son otras secuencias más que ligan factores de transcripción e interaccionan con el complejo de transcripción basal para acelerar su comienzo. Otros potenciadores pueden situarse a una distancia considerable del promotor, en dirección 5' del gen, en intrones o en dirección 3'.

Prostaglandinas. Clase de mediadores lipídicos de la inflamación derivados del ácido araquidónico que siguen la vía de la cicloxigenasa en muchos tipos celulares. Los mastocitos activados producen prostaglandina D_2 (PGD_2), que se une a los receptores situados sobre las células del músculo liso y actúa como un vasodilatador y un broncoconstrictor. La PGD_2 también favorece la quimiotaxia de los neutrófilos y su acumulación en los focos inflamatorios.

Proteasa. Enzima que escinde los enlaces peptídicos y así descompone las proteínas en péptidos. Los diversos tipos de proteasas tienen diferente especificidad según los enlaces entre cada uno de los aminoácidos concretos. Las enzimas contenidas en los fagocitos son importantes en las respuestas inmunitarias innatas para destruir los microbios ingeridos, y las liberadas desde estas células en los focos inflamatorios pueden provocar un daño tisular. Las proteasas de las CPA resultan decisivas para originar los fragmentos peptídicos de los antígenos proteínicos que se unen a las moléculas del CPH durante las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T.

Proteína de activación 1 (PA-1). Familia de factores de transcripción ligados al ADN compuesta por dímeros de dos proteínas que se unen entre sí a través de un estructura compartida llamada cremallera de leucina. El factor PA-1 mejor caracterizado está constituido por las proteínas Fos y Jun. PA-1 se encarga de regular la transcripción de múltiples genes diferentes que son importantes en el sistema inmunitario, como los de las citocinas.

Proteína adaptadora. Proteínas que intervienen en las vías de transducción de las señales intracelulares al servir como puente molecular o andamiaje para la recolección de otras moléculas transmisoras de señales. A lo largo de la transmisión de señales de los receptores de citocinas o los receptores del antígeno en los linfocitos, las moléculas adaptadoras se fosforilan sobre las tirosinas con el fin de permitirles unirse a otras proteínas que contengan dominios de homología Src 2 (SH2). Entre las moléculas adaptadoras que participan en la activación de los linfocitos T figuran LAT, SLP-76 y Grb-2.

Proteína C-reactiva (PCR). Miembro de la familia de proteínas plasmáticas pentraxina que participa en las respuestas inmunitarias innatas frente a las infecciones bacterianas. La PCR es un reactante de la fase aguda y se une a la cápsula de las bacterias neumocócicas. También se fija al C1q y puede activar así el complemento o actuar como una opsonina al interaccionar con los receptores del C1q en los fagocitos.

Proteína de 70 kD asociada a ζ (PAZ-70). Tirosina cinasa proteínica citoplásmica de la familia Src que resulta decisiva durante las primeras fases de transmisión de señales en el curso de la activación de los linfocitos T inducida por antígenos. La PAZ-70 se une a las tirosinas fosforiladas en las colas citoplásmicas de la cadena ζ del complejo RLT y a su vez fosforila las proteínas adaptadoras que atraen a otros componentes de la cascada de transmisión de señales.

Proteína cinasa C (PKC). Cualquiera de las diversas isoformas de una enzima que interviene en la fosforilación de los residuos de serina y treonina sobre numerosos sustratos proteínicos diferentes, y sirve así para la propagación de las señales en varias vías de transmisión que conducen a la activación de los factores de transcripción. En los linfocitos T y B, la PCC se activa por el DAG, generado como respuesta a la unión de los receptores del antígeno.

Proteínas G. Proteínas que se unen a nucleótidos guanosínicos y actúan como moléculas de intercambio al catalizar la sustitución por trifosfato de guanosina (GTP) del difosfato de guanosina (GDP) ligado. Las proteínas G que estén fijadas al GTP son capaces de activar todo un abanico de enzimas celulares en diversas cascadas de transmisión de señales. Las porciones citoplásmicas de numerosos receptores de la superficie celular están asociadas a proteínas triméricas de unión al GTP, como los receptores de las quimiocinas. Otras pequeñas proteínas G solubles, como Ras y Rac, entran en las vías de transmisión de señales a través de las proteínas adaptadoras.

Proteosoma. Gran complejo enzimático multiproteínico dotado de una amplia gama de actividades proteolíticas, que está situado en el citoplasma de la mayoría de las células y genera los péptidos que se unen a las moléculas del CPH de la clase I a partir de las proteínas citosólicas. El enlace covalente de las moléculas de ubicuina selecciona las proteínas que degrada el proteosoma.

Protozoos. Microorganismos eucariotas unicelulares, muchos de los cuales son parásitos del hombre y provocan enfermedades. Entre los ejemplos de protozoos patógenos figuran *Entamoeba histolytica*, que causa la disentería amebiana; *Plasmodium*, origen del paludismo; y *Leishmania*, que da lugar a la leishmaniosis. Los protozoos estimulan tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa. Ha costado elaborar una vacuna eficaz contra muchos de estos microorganismos.

Provirus. Copia del ADN perteneciente al genoma de un retrovirus, que está integrada en el genoma de la célula anfitriona y permite la transcripción de los genes víricos y la reproducción de su genoma. Los provirus del VIH pueden permanecer inactivos durante un período prolongado y representan así una forma latente de infección por el VIH que queda inaccesible al sistema inmunitario.

Pruebas de histocompatibilidad. Pruebas de detección efectuadas para reducir al mínimo el peligro de rechazo contra un injerto en las que se examina la presencia de anticuerpos preformados contra los antígenos de la superficie celular de un donante (normalmente antígenos del CPH) en un paciente que necesite un aloinjerto. Su realización supone mezclar el suero del receptor con leucocitos de los posibles donantes, incorporar el complemento y observar si sucede la lisis celular.

Pulpa blanca. Porción del bazo compuesta sobre todo por linfocitos organizados en vainas linfáticas periarteriolares y folículos y por otros leucocitos. El resto del bazo contiene sinusoides revestidos por células fagocíticas y llenos de sangre, lo que recibe el nombre de **pulpa roja.**

Pulpa roja. Compartimento anatómico y funcional del bazo compuesto por sinusoides vasculares con una gran cantidad de eritrocitos, macrófagos, células dendríticas, unos pocos linfocitos y células plasmáticas. Los macrófagos de la pulpa roja limpian la sangre de microbios, de otras partículas ajenas y de los glóbulos rojos alterados.

Quimiocinas. Gran familia de citocinas de masa molecular baja con una estructura homóloga que estimulan el movimiento de los leucocitos y regulan su migración desde la sangre hacia los tejidos.

Quimiotaxia. Movimiento de una célula dirigido por un gradiente de concentración química. Muchas veces, los movimientos de los linfocitos, los leucocitos polimorfonucleares, los monocitos y otros leucocitos están orientados por los gradientes de unas citocinas de bajo peso molecular llamadas quimiocinas.

Rac. Pequeña proteína de unión a los nucleótidos de guanosina que se estimula por el factor de intercambio de GDP-GTP Vav durante los primeros fenómenos activadores de los linfocitos T. La GTP-Rac desencadena una cascada de proteína cinasas formada por tres pasos que culmina con la puesta en marcha de la proteína cinasa activada por la agresión (SAP), la cinasa amino terminal c-Jun (JNK) y la cinasa p38, que son similares a las cinasas MAP.

Radioinmunoanálisis. Método inmunológico muy sensible y específico para cuantificar la concentración de un antígeno en una solución, a partir de un anticuerpo específico para el antígeno que está marcado con radioactividad. En general, se usan dos anticuerpos específicos frente al antígeno. El primero no se marca, pero va ligado a un soporte sólido, donde une e inmoviliza el antígeno cuya concentración pretende determinarse. La cantidad del segundo anticuerpo ya marcado que se fije al antígeno inmovilizado, según las mediciones ofrecidas por los detectores de la desintegración radioactiva, es proporcional a la concentración del antígeno en la solución examinada.

Ras. Miembro de una familia de proteínas de unión a los nucleótidos con guanosina con 21 kD, dotado de una actividad GTPasa intrínseca, que participa en numerosas vías diferentes para la transmisión de señales en diversos tipos celulares. Las mutaciones de los genes *ras* se asocian a una transformación neoplásica. En la activación de los linfocitos T, las proteínas adaptadoras que lleven fosforilada la tirosina atraen a Ras hacia la membrana plasmática, donde los factores de intercambio GDP-GTP la activan. A continuación, GTP-Ras pone en marcha la cascada de las cinasas MAP, que conduce a la expresión del gen *fos* y al ensamblaje del factor de transcripción PA-1.

Ratón desnudo. Cepa de ratones en los que no se desarrolla el timo y, por tanto, los linfocitos T, así como los folículos pilosos. Los ratones desnudos se han utilizado a nivel experimental para delimitar las funciones de los linfocitos T en la inmunidad y la enfermedad.

Ratón con genes inactivados. Ratón que presenta una destrucción selectiva de un gen o más, creado mediante técnicas de recombinación homóloga. Los ratones que carecen de genes funcionales para codificar citocinas, receptores de la superficie celular, moléculas transmisoras de señales y factores de transcripción han aportado una amplia información sobre las funciones de estas moléculas en el sistema inmunitario.

Ratón SCID. Cepa de ratones que carecen de linfocitos B y T debido a un bloqueo inicial en su maduración a partir de los precursores de la médula ósea. Los ratones SCID portan una mutación en un componente de la enzima proteína cinasa dependiente del ADN que hace falta para reparar las roturas del ADN bicatenario. La falta de esta enzima desemboca en una unión anormal de los segmentos génicos de las Ig y los RLT durante su recombinación y, por tanto, en un fallo que afecta a la expresión de los receptores del antígeno.

Ratón transgénico. Ratón que expresa un gen exógeno que se ha introducido en su genoma mediante la inyección de una secuencia específica de ADN en los pronúcleos de sus cigotos fecundados. Los transgenes se incorporan al azar en los puntos de rotura de los cromosomas y después se heredan como rasgos mendelianos simples. Mediante el diseño de transgenes dotados de secuencias reguladoras específicas de los tejidos, pueden producirse ratones que expresen un gen determinado sólo en ciertos tejidos. El empleo de los ratones transgénicos está muy difundido en el campo de la inmunología a nivel de investigación para estudiar las funciones de diversas citocinas, moléculas de la superficie celular y moléculas transmisoras de señales intracelulares.

Reacción de Arthus. Forma localizada de vasculitis experimental a través de inmunocomplejos desencadenada por la inyección subcutánea de un antígeno en un animal inmunizado con antelación o que haya recibido un anticuerpo intravenoso específico para el antígeno. Los anticuerpos circulantes se unen al antígeno inyectado y crean inmunocomplejos que se depositan en las paredes de las pequeñas arterias a nivel del lugar de la inyección y dan origen a una vasculitis cutánea local con necrosis.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Método rápido para copiar y amplificar secuencias específicas de ADN hasta una longitud máxima de 1 kb más o menos, que se utiliza con profusión como técnica de análisis y preparación en todas las ramas de la biología molecular. Este método cuenta con el empleo de cebadores cortos de oligonucleótidos complementarios a las secuencias existentes en los extremos del ADN que pretenda amplificarse, y entraña ciclos repetidos de fusión, templado y síntesis de ADN.

Reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI). Adaptación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizada para amplificar el ADN complementario (ADNc) de un gen de interés. En este método se aísla el ARN a partir de una célula que exprese el gen y se sintetizan los ADNc mediante el uso de la enzima transcriptasa inversa. A continuación, se amplifica el ADNc en cuestión a través de técnicas corrientes de PCR con cebadores específicos del gen.

Reacción de habón y eritema. Tumefacción y enrojecimiento local de la piel en un punto por una reacción de hipersensibilidad inmediata. Los habones manifiestan el incremento de la permeabilidad vascular y el eritema obedece al aumento local del flujo sanguíneo; cambios resultantes en ambos casos de unos mediadores como la histamina liberada a partir de los mastocitos dérmicos activados.

Reacción leucocítica mixta (RLM). Reacción *in vitro* de los linfocitos T alorreactivos de una persona contra los antígenos del CPH pertenecientes a las células sanguíneas de otra. La RLM entraña la proliferación de los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ y su secreción de citocinas, y se aplica como una prueba de cribado para valorar la compatibilidad entre el posible receptor de un injerto y su posible donante.

Reacción tardía. Componente de la reacción de hipersensibilidad inmediata que sigue a la desgranulación de los mastocitos y los basófilos después de 2 a 4 horas y se caracteriza por un infiltrado inflamatorio formado por eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos. Los brotes repetidos de esta reacción inflamatoria tardía pueden dañar el tejido.

Reacción de Shwartzman. Modelo experimental sobre los efectos patológicos de los LPS bacterianos y el TNF en el que se administran dos inyecciones intravenosas de LPS a un conejo con 24 horas de diferencia. Después de la segunda inyección, el conejo sufre una coagulación intravascular diseminada con formación de trombos de neutrófilos y plaquetas en los pequeños vasos sanguíneos.

Reacciones ante las transfusiones. Reacción inmunitaria contra los hemoderivados transfundidos, normalmente a través de los anticuerpos preformados en la persona receptora que se unen a los antígenos de las células sanguíneas del donante, como los de grupo sanguíneo ABO o los de histocompatibilidad. Las reacciones a una transfusión pueden dar lugar a una lisis intravascular de los glóbulos rojos y, en los casos graves, a una lesión renal, fiebre, *shock* y coagulación intravascular diseminada.

Reactantes de la fase aguda. Proteínas, sintetizadas en su mayoría por el hígado, cuyas concentraciones plasmáticas suben poco tiempo después de una infección en el contexto del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica. Entre sus ejemplos figuran la proteína C-reactiva, el fibrinógeno y la proteína amiloide A sérica. La síntesis hepática de estas moléculas resulta estimulada por las citocinas inflamatorias, en especial la IL-6 y el TNF. Los reactantes de la fase aguda cumplen diversas funciones dentro de la respuesta inmunitaria innata frente a los microbios.

Reagina. Anticuerpo IgE que interviene en una reacción de hipersensibilidad inmediata.

Receptor αβ de los linfocitos T (RLT αβ). *Tipo más frecuente* de RLT expresado en los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. El RLT αβ reconoce los antígenos peptídicos ligados a una molécula del CPH. Las cadenas α y α contienen regiones muy variables (V) que forman en conjunto el lugar de unión para el antígeno, así como regiones constantes (C). Las regiones V y C del RLT son homólogas a las regiones V y C de las moléculas de Ig.

Receptor γδ del linfocito T (RLT γδ). Tipo de RLT diferente al más habitual RLT αβ y que se expresa sobre un subconjunto de linfocitos T observados básicamente en los tejidos de la barrera epitelial. Aunque desde el punto de vista estructural son semejantes a los RLT αβ, no se sabe bien qué formas de antígenos reconocen los RLT γδ; no lo hacen con los complejos peptídicos ligados a las moléculas polimorfas del CPH.

Receptor de alojamiento. *Moléculas de adhesión expresadas* sobre la superficie de los linfocitos que son responsables de las diversas vías de recirculación de los linfocitos, así como de su alojamiento en los tejidos. Los receptores de alojamiento se unen a los ligandos (adresinas) expresados sobre las células endoteliales en determinados lechos vasculares.

Receptor del complemento del tipo 1 (CR1). Receptor de afinidad alta para los fragmentos C3b y C4b del complemento. Los fagocitos utilizan el CR1 como medio para la introducción de las partículas recubiertas de C3b o C4b. El CR1 de los eritrocitos sirve para depurar de inmunocomplejos la circulación. También es un regulador de la activación del complemento.

Receptor del complemento del tipo 2 (CR2). Receptor expresado en los linfocitos B y las células dendríticas foliculares que se une a los fragmentos proteolíticos de la proteína C3 del complemento, como C3d, C3dg e iC3b. El CR2 actúa como medio de estimular las respuestas inmunitarias humorales al facilitar la activación de los linfocitos B por los antígenos y favorecer el atrapamiento de los complejos antígeno-anticuerpo en los centros germinales. El CR2 también es el receptor del virus de Epstein-Barr.

Receptor del Fc. Receptor específico de la superficie celular para la región constante carboxiterminal de una molécula de Ig. Un aspecto característico es que los receptores del Fc sean complejos de multicadenas proteínicas que contienen componentes de transmisión de señales y otros de unión a la Ig. Existen diversas clases de receptores del Fc, entre ellos todos los específicos para los diversos isotipos de la IgG, para la IgE y la IgA. Los receptores del Fc intervienen en muchas de las funciones efectoras que cumplen los anticuerpos dependientes de una célula, como la fagocitosis de los antígenos ligados a anticuerpos, la activación de los mastocitos inducida por los antígenos y la selección y activación de los linfocitos NK.

Receptor del Fcγ (FcγR). Receptor específico de la superficie celular para la región constante carboxiterminal de las moléculas de IgG. Existen diversos tipos diferentes de receptores del Fcγ, como un FcγRI de afinidad alta que interviene en la fagocitosis a cargo de los macrófagos y los neutrófilos, un FcγRIIB de afinidad baja que transmite las señales inhibidoras a los linfocitos B, y un FcγRIIIA de afinidad baja que participa en la selección y activación de los linfocitos NK.

Receptor del Fc neonatal (RFcn). Receptor del Fc específico para la IgG que interviene en el transporte de sus moléculas de origen materno a través de la placenta y del epitelio intestinal neonatal. El RFcn se parece a una molécula del CPH de la clase I. Una forma adulta de este receptor sirve para proteger del catabolismo a los anticuerpos IgG en el plasma.

Receptor del linfocito pre-B. Receptor expresado por los linfocitos B en proceso madurativo durante la etapa de linfocito pre-B, que está compuesto por una cadena pesada μ de las Ig y un sustituto de cadena ligera invariable. El sustituto de cadena ligera está constituida por dos proteínas, la λ5, homóloga al dominio C de la cadena ligera λ, y la V pre-B, homóloga a un dominio V. El receptor del linfocito pre-B se asocia a las proteínas de transmisión de señales Igα e Igβ para formar el complejo receptor del linfocito pre-B. Estos receptores son necesarios para estimular la proliferación de los linfocitos B en desarrollo y su maduración continua. No se sabe si el receptor del linfocito pre-B se une a un ligando específico.

Receptor del linfocito pre-T. *Receptor expresado sobre la* superficie de los linfocitos pre-T que está compuesto por la cadena β del RLT y una proteína pre-Tα invariable. Este receptor se asocia a las moléculas CD3 y ζ para formar el complejo receptor del linfocito pre-T, cuya función es similar a la del receptor del linfocito pre-B en el desarrollo de los linfocitos B, a saber, la emisión de señales que estimulen su proliferación posterior, la reordenación de los genes para los receptores del antígeno y otros fenómenos madurativos. No se sabe si el receptor del linfocito pre-T se une a un ligando específico.

Receptor del linfocito T (RLT). Receptor del antígeno de distribución clonal sobre los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ que reconoce los complejos de péptidos ajenos ligados a las moléculas del CPH propio sobre la superficie de las CPA. La forma más frecuente de RLT está compuesta por un heterodímero de dos cadenas polipeptídicas transmembranosas unidas por puentes disulfuro, designadas como α y β, que contienen cada una un dominio variable (V) amino terminal de tipo Ig, un dominio constante (C) de tipo Ig, una región transmembranosa hidrófoba y una corta región citoplásmica. (Otro tipo menos frecuente de RLT, integrado por cadenas γ y δ, aparece en un pequeño subconjunto de linfocitos T y reconoce formas diferentes de antígenos.)

Receptor de manosa. Receptor de unión a los hidratos de carbono (lectina) expresado en los macrófagos, que se une a las manosas y fucosas sobre las paredes de las células microbianas e interviene en la fagocitosis de estos microorganismos.

Receptor de poli-Ig. Receptor del Fc expresado por las células epiteliales de las mucosas que participa en el transporte de la IgA y la IgM a su través hacia la luz intestinal.

Receptores citolíticos de tipo Ig (KIR). Receptores de la superfamilia de las Ig expresados por los linfocitos NK que reconocen diversos alelos de las moléculas de HLA-A, HLA-B y HLA-C. Algunos KIR tienen componentes señalizadores dotados de ITIM en sus colas citoplásmicas, que emiten señales inhibidoras para inactivar las células NK. Otros miembros de la familia KIR poseen unas colas citoplásmicas cortas sin ITIM, pero se asocian a distintos polipéptidos que contienen ITAM y funcionan como receptores activadores.

Receptores de citocinas del tipo I. Familia de receptores de citocinas, también llamados receptores de eritropoyetina, que contienen estructuras conservadas en sus dominios extracelulares y se unen a las citocinas plegadas en cuatro hebras helicoidales α, como la hormona de crecimiento; la IL-2, la IL-3, la IL-4, la IL-5, la IL-6, la IL-7, la IL-9, la IL-11, la IL-13, la IL-15, el GM-CSG y el G-CSF. Algunos de estos receptores constan de una cadena de unión al ligando y una cadena transmisora de señales o más, y todas estas cadenas poseen las mismas estructuras. Los receptores de citocinas del tipo I quedan dimerizados al unirse sus ligandos de citocinas, y envían sus señales a través de las vías de las JAK/STAT.

Receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Receptores de la superficie celular para el TNF-α y el TNF-β (LT), presentes en la mayoría de los tipos celulares. Hay dos receptores distintos del TNF, el TNF-RI y el TNF-RII, pero la mayoría de los efectos biológicos de esta sustancia corresponde al TNF-RI. Los receptores del TNF pertenecen a una familia de receptores homólogos con motivos extracelulares ricos en cisteína, entre los que figuran Fas y CD40.

Receptores fagocíticos. Familia de receptores de la superficie celular expresada en los macrófagos cuya primera definición los señalaba como receptores dedicados a la endocitosis de las partículas de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas o acetiladas, pero que también se unen a toda una diversidad de microbios y participan en su fagocitosis.

Receptores de quimiocinas. Receptores de la superficie celular para las quimiocinas que transportan las señales encargadas de estimular la migración de los leucocitos. Estos receptores son miembros de la familia de receptores ligada a la proteína G, transmembranosos helicoidales α.

Receptores para el reconocimiento de patrones. Receptores del sistema inmunitario innato encargados de reconocer unas estructuras producidas por los microorganismos que están presentes con frecuencia, denominadas patrones moleculares, y de facilitar las respuestas inmunitarias innatas frente a ellos. Entre los ejemplos de receptores para el reconocimiento de patrones figuran los receptores CD14 en los macrófagos, que se unen a las endotoxinas bacterianas para activar la célula, y el receptor de manosa en los fagocitos, que se une a glucoproteínas o glucolípidos microbianos.

Receptores de tipo *toll*. Moléculas de la superficie celular situadas sobre los fagocitos y otros tipos de células, que participan en el reconocimiento de las estructuras microbianas, como las endotoxinas, y en la generación de señales destinadas a activar las respuestas inmunitarias innatas. Los receptores de tipo *toll* comparten una homología estructural con el receptor de la IL-1 de tipo I, así como sus vías para la transmisión de las señales.

Rechazo agudo. Tipo de rechazo a un injerto que conlleva una lesión vascular y parenquimatosa a cargo de los linfocitos T, los macrófagos y los anticuerpos, y suele comenzar pasada la primera semana desde el trasplante. Los procesos que intervienen en el rechazo agudo, de diferenciación de los linfocitos T efectores y producción de los anticuerpos, suceden como respuesta al injerto, lo que explica el retraso en su inicio.

Rechazo crónico. Tipo de rechazo contra un aloinjerto, caracterizado por una fibrosis con desaparición de las estructuras orgánicas normales, que sucede durante un período prolongado. En muchos casos, el principal fenómeno anatomopatológico del rechazo crónico es la oclusión arterial del injerto, que está ocasionada por una proliferación de las células del músculo liso en la íntima y recibe el nombre de arterioesclerosis del injerto.

Rechazo del injerto. Respuesta inmunitaria específica frente al injerto de un órgano o un tejido, que conduce a su inflamación, lesión y posible fracaso.

Rechazo hiperagudo. Tipo de rechazo a un aloinjerto o un xenoinjerto que comienza en un plazo de minutos a horas desde el trasplante y se caracteriza por la oclusión trombótica de los vasos del injerto. En el rechazo hiperagudo intervienen los anticuerpos preexistentes en la circulación del huésped, que se unen a los antígenos endoteliales del donante, como los del grupo sanguíneo o las moléculas del CPH, y activan el sistema del complemento.

Rechazo primario. Rechazo de un aloinjerto en una persona que no había recibido antes ningún injerto más ni había estado expuesta a otros aloantígenos tisulares del mismo donante. El rechazo primario suele tardar de 7 a 10 días en producirse.

Rechazo secundario. Rechazo de un aloinjerto en una persona que ya se ha visto sensibilizada antes a los aloantígenos tisulares del donante por haber recibido otro injerto o una transfusión suya. A diferencia del rechazo primario, que sucede en una persona aún sin sensibilizar a los aloantígenos del donante, el rechazo secundario es rápido y ocurre en un plazo de 2 a 3 días, debido a la memoria inmunitaria.

Rechazo tardío del xenoinjerto. Forma frecuente de rechazo de los xenoinjertos que sucede en un plazo de 2 a 3 días desde el trasplante y se caracteriza por una trombosis intravascular con necrosis fibrinoide de las paredes vasculares. Es probable que el rechazo tardío del xenoinjerto esté ocasionado por la activación y la lesión del endotelio a través de anticuerpos y citocinas.

Recirculación linfocítica. Movimiento continuo de los linfocitos a través del torrente sanguíneo y los linfáticos, entre los ganglios linfáticos o el bazo y, cuando son activados, hacia los focos de inflamación periféricos.

Recombinación de intercambio. Mecanismo molecular subyacente al intercambio entre los isotipos de las Ig, en el que un segmento génico VDJ reordenado en un linfocito B productor de anticuerpos se recombina con un gen C en dirección 3' y se elimina el gen C intercalado. En esta recombinación de intercambio, los desencadenantes de los fenómenos de recombinación del ADN son el CD40 y las citocinas, e intervienen secuencias de nucleótidos llamadas regiones de intercambio, situadas en los intrones del extremo 5' de cada locus de C_H.

Recombinación somática. Proceso de recombinación del ADN que conduce a la formación de los genes funcionales encargados de codificar las regiones variables de los receptores del antígeno durante el desarrollo de los linfocitos. En él, una serie relativamente reducida de secuencias de ADN heredadas, o de la línea germinal, separadas en un principio entre sí, acaban reunidas por eliminación enzimática de las secuencias interpuestas y religación. Este proceso no sucede más que en los linfocitos B o T en desarrollo. A veces recibe el nombre de reordenamiento somático.

Recombinasa de V(D)J. Grupo de enzimas que en conjunto participan en los fenómenos de recombinación somática para formar los genes de los receptores del antígeno funcionales durante el desarrollo de los linfocitos B y T. Algunas de las enzimas, como RAG-1 y RAG-2, sólo aparecen en los linfocitos en desarrollo y otras son enzimas ubicuas de reparación del ADN.

Red idiotípica. Red de interacciones complementarias con intervención de los idiotipos y los anticuerpos antiidiotípicos (o linfocitos T) que, según la hipótesis de la red, alcanzan un estado de equilibrio proporciona la homeostasis al sistema inmunitario. En teoría, cuando un clon o un grupo de linfocitos responden a un antígeno extraño, sus idiotipos se expanden y se desencadenan respuestas antiidiotípicas que sirven para cortar la respuesta específica al antígeno.

Región bisagra. Región de las cadenas pesadas de la Ig situada entre los dos primeros dominios constantes que puede adoptar numerosas configuraciones, lo que otorga así flexibilidad a la orientación de los dos lugares de unión para el antígeno. Debido a la región de bisagra, la molécula de un anticuerpo puede unirse a la vez a dos epítopos que ocupen cualquier lugar separado entre sí por una distancia que quede dentro de un intervalo.

Región constante (C). Porción de las cadenas polipeptídicas de las Ig o los RLT cuya secuencia no varía entre los diversos clones y tampoco interviene en la unión del antígeno.

Región determinante de la complementariedad (RDC). Segmentos cortos pertenecientes a las proteínas de las Ig y los RLT, que contienen la mayor parte de las diferencias de secuencia entre los distintos anticuerpos o RLT y que entran en contacto con el antígeno. En el dominio variable de cada cadena polipeptídica del receptor del antígeno hay tres RDC, y seis en la molécula de un RLT o una Ig íntegra. Estos segmentos hipervariables adoptan estructuras en asa que en su conjunto configuran una superficie complementaria a la estructura tridimensional del antígeno ligado.

Región variable. Región extracelular amino terminal de la cadena pesada o ligera de una Ig o de la cadena α, β, γ o δ del RLT que contiene secuencias variables de aminoácidos diferentes entre cada clon de linfocitos y que son responsables de la especificidad hacia el antígeno. Las secuencias variables de unión al antígeno están localizadas en estructuras prolongadas en asa o en segmentos hipervariables.

Regulador autoinmunitario (AIRE). Gen o proteína codificada por él que sirve para estimular la expresión de los antígenos proteínicos del tejido periférico en las células epiteliales del timo. Las mutaciones en el gen *AIRE* de los hombres y los ratones generan una enfermedad autoinmunitaria específica de un tejido, lo que indica que AIRE cumple un cometido en la tolerancia central a los linfocitos T.

Repertorio de anticuerpos. Grupo que reúne las distintas especificidades de los anticuerpos expresadas en un individuo.

Repertorio linfocítico. Colección completa de receptores del antígeno expresados por los linfocitos B y T de una persona y, por tanto, de su especificidad frente a los antígenos.

Respuesta de la fase aguda. Aumento de la concentración plasmática de diversas proteínas, llamadas reactantes de la fase aguda, que tiene lugar como parte de la respuesta inmunitaria innata inicial frente a las infecciones.

Respuesta inmunitaria. Respuesta colectiva y coordinada ante la introducción de sustancias ajenas en una persona, que sucede a través de las células y moléculas del sistema inmunitario.

Respuesta inmunitaria primaria. Respuesta inmunitaria adaptativa que sucede en una persona después de la primera exposición a un antígeno extraño. Las respuestas primarias se caracterizan por su cinética relativamente lenta y su pequeña magnitud en comparación con las suscitadas tras la segunda exposición o las sucesivas.

Respuesta inmunitaria secundaria. Respuesta inmunitaria adaptativa que sucede con la segunda exposición a un antígeno. Una respuesta secundaria se caracteriza por presentar una cinética más rápida y una magnitud mayor con respecto a la respuesta inmunitaria primaria, que aparece con la primera exposición.

Restricción por el CPH. Característica de los linfocitos T de reconocer a un antígeno peptídico ajeno sólo cuando va ligado a una forma alélica concreta de una molécula del CPH.

Restricción por el CPH propio. Limitación (o restricción) de los antígenos que pueden ser reconocidos por los linfocitos T de una persona tan sólo a los complejos de péptidos ligados a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) que estaban presentes en el timo durante la maduración de dichos linfocitos T (es decir, a las moléculas del CPH propio). A raíz del proceso de selección positiva, el repertorio de linfocitos T queda restringido al CPH propio.

Retroalimentación por anticuerpos. Descenso en la producción de anticuerpos debido a los anticuerpos IgG segregados, proceso que sucede cuando los complejos antígeno-anticuerpo abarcan a la vez la Ig de la membrana del linfocito B y los receptores del Fcγ (FcγRII). En estas condiciones, las colas citoplásmicas de los receptores del Fcγ transmiten las señales inhibidoras al interior del linfocito B.

Sarcoma de Kaposi. Tumor maligno de las células vasculares que surge con frecuencia en los pacientes con sida. Este proceso está vinculado a una infección por el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (virus del herpes humano 8).

Secuencias señalizadoras de la recombinación. Secuencias de ADN específicas presentes en las inmediaciones de los segmentos V, D y J correspondientes a los *loci* del receptor del antígeno, y que son reconocidas por el componente RAG-1/RAG-2 de la recombinasa de V(D)J. Las secuencias de reconocimiento constan de un tramo muy conservado de 7 nucleótidos, denominado heptámero, con una localización adyacente a la secuencia de codificación de V, D o J, seguido por un espaciador exactamente con 12 o 23 nucleótidos no conservados y un tramo de 9 nucleótidos muy conservado, llamado nonámero.

Segmentos de diversidad (D). Secuencias codificadores breves presentes entre los segmentos génicos variable (V) y constante (C) en la cadena pesada de las Ig y los *locus* β y γ del RLT, que sufren recombinación somática junto con los segmentos J y los segmentos V durante el desarrollo de los linfocitos. El ADN del VDJ resultante de la recombinación codifica los extremos carboxílicos de las regiones V del receptor del antígeno, incluidas las terceras regiones hipervariables (RDC). El uso aleatorio de los segmentos D aporta diversidad al repertorio de receptores del antígeno.

Segmentos génicos C (región constante). Secuencias de ADN en los *loci* génicos de las Ig y el RLT que codifican las porciones invariables de las cadenas pesada y ligera de las Ig y las cadenas α, β, γ y δ del RLT.

Segmentos génicos V. Secuencia de ADN que codifica el dominio variable de la cadena pesada o ligera de una Ig o de la cadena α, β, γ o δ de un RLT. Todo *loci* de un receptor del antígeno contiene muchos segmentos génicos V diferentes, y cada uno puede recombinarse con segmentos D o J en dirección 3' durante la maduración linfocítica para formar los genes de los receptores del antígeno funcionales.

Segmentos de unión (J). Secuencias cortas de codificación, situadas entre los segmentos génicos variable (V) y constante (C) de todos los *loci* de las Ig y RLT, que sufren una recombinación somática con los segmentos V junto con los segmentos D durante el desarrollo de los linfocitos. El ADN del VDJ resultante de la recombinación codifica los extremos carboxílicos de las regiones V del receptor del antígeno, incluidas las terceras regiones hipervariables (RDC). El uso aleatorio de los distintos segmentos J aporta diversidad al repertorio de receptores del antígeno.

Selección negativa. Proceso de eliminación dirigido a los linfocitos en desarrollo que expresen receptores para reaccionar contra los antígenos propios, lo que contribuye así a conservar la autotolerancia. Se conoce mejor la selección negativa de los linfocitos T en desarrollo (timocitos), que supone su unión con una gran avidez a las moléculas del CPH propio que lleven ligados péptidos sobre las CPA del timo, lo que conduce a la muerte del timocito por apoptosis.

Selección positiva. Proceso por el que los linfocitos T en desarrollo situados en el timo (timocitos) cuyos RLT se unan a las moléculas del CPH propio resultan rescatados de la muerte celular programada, mientras que si no reconocen estas moléculas desaparecen por defecto. La selección positiva garantiza que los linfocitos T maduros queden restringidos por el CPH propio y que los linfocitos T CD8$^+$ sean específicos para los complejos entre péptidos y moléculas del CPH de la clase I y los CD4$^+$ lo sean para los complejos entre péptidos y moléculas del CPH de la clase II.

Selectina. Cualquiera de las tres proteínas de unión a los hidratos de carbono distintas, pero muy afines, que participan en la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales. Cada molécula de selectina es una glucoproteína transmembranosa monocatenaria con una estructura modular semejante, incluido un dominio extracelular de lectina dependiente del calcio. Este grupo abarca la selectina L (CD62L), expresada en los leucocitos; la selectina P (CD62P), expresada en las plaquetas y el endotelio activado; y la selectina E (CD62E), expresada en el endotelio activado.

Sensibilidad de contacto. Propensión a que aparezca una reacción de hipersensibilidad retardada en la piel en contacto con un producto químico determinado con la intervención de los linfocitos T. Las sustancias que desencadenan la hipersensibilidad de contacto se unen a las proteínas o moléculas propias sobre las CPA y las modifican, para ser reconocidas a continuación por los linfocitos T CD4$^+$ o CD8$^+$.

Sensibilización cruzada. Mecanismo por el que una CPA profesional activa (o sensibiliza) un LTC CD8$^+$ específico para los antígenos de una tercera célula (p. ej., infectada por un virus o tumoral). La sensibilidad cruzada sucede, por ejemplo, cuando una CPA profesional ingiere una célula infectada (muchas veces en apoptosis) y los antígenos microbianos se procesan y presentan asociados a las moléculas del CPH de la clase I, exactamente igual que cualquier otro antígeno fagocitado. La CPA profesional también aporta una coestimulación a los linfocitos T. Otro nombre que recibe es el de presentación cruzada.

Seroconversión. Producción de anticuerpos específicos para un microorganismo que sean detectables en el suero durante el curso de una infección o como respuesta a una vacunación.

Serología. Estudio de los anticuerpos sanguíneos (séricos) y de sus reacciones con los antígenos. El término *serología* se utiliza a menudo para referirse al diagnóstico de las enfermedades infecciosas mediante la detección en el suero de anticuerpos específicos para un microbio.

Serotipo. Subconjunto perteneciente a una determinada especie de un microorganismo infeccioso, pero que difiere desde el punto de vista antigénico, y se distingue de los demás subconjuntos por pruebas serológicas (p. ej., los anticuerpos séricos). Las respuestas inmunitarias humorales frente a un serotipo de un microbio (p. ej., el virus de la gripe) no tienen por qué proteger contra otro.

***Shock* anafiláctico.** Colapso cardiovascular que sucede en el contexto de una reacción sistémica de hipersensibilidad inmediata.

***Shock* séptico.** Complicación de una infección bacteriana grave por gramnegativos con propagación al torrente sanguíneo (septicemia) muchas veces mortal, que se caracteriza por un colapso vascular, coagulación intravascular diseminada y trastornos metabólicos. Este síndrome se debe a los efectos de los LPS bacterianos y las citocinas, como el TNF, la IL-12 y la IL-1. El *shock* séptico también recibe el nombre de *shock* endotóxico.

Síndrome de Chédiak-Higashi. Inmunodeficiencia autosómica recesiva rara ocasionada por un defecto en los gránulos citoplásmicos de diversos tipos celulares que afecta a los lisosomas de los neutrófilos y los macrófagos, así como a los gránulos de los LTC y los linfocitos NK. Los pacientes manifiestan una resistencia menor a las infecciones por bacterias piógenas.

Síndrome de DiGeorge. Deficiencia selectiva de los linfocitos T ocasionada por una malformación congénita que desemboca en un desarrollo defectuoso del timo, las glándulas paratiroides y otras estructuras procedentes de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas.

Síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X. Inmunodeficiencia patológica infrecuente causada por las mutaciones en el gen del ligando del CD40 y caracterizada por un fallo en el intercambio de isotipo de la cadena pesada del linfocito B y en la inmunidad celular. Los pacientes sufren infecciones bacterianas piógenas y por protozoos.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Enfermedad ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que está caracterizada por una disminución de los linfocitos T CD4$^+$, lo que genera un profundo defecto en la inmunidad celular. Desde el punto de vista clínico, el sida abarca infecciones oportunistas, tumores malignos, emaciación y encefalopatía.

Síndrome del linfocito desnudo. Inmunodeficiencia patológica caracterizada por una ausencia en la expresión de la molécula del CPH de la clase II, que da lugar a defectos en la presentación de los antígenos y en la inmunidad celular. La enfermedad está causada por las mutaciones en los genes que codifican los factores encargados de regular la transcripción génica del CPH de la clase II.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Cambios sistémicos observados en los pacientes que sufren infecciones bacterianas diseminadas. En su forma leve, el SRIS consta de neutrofilia, fiebre y un ascenso plasmático de los reactantes de la fase aguda. Los productos bacterianos como los LPS estimulan estos cambios, que tienen lugar a través de las citocinas del sistema inmunitario innato. En los casos graves, el SRIS puede consistir en una coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y *shock* séptico.

Síndrome del *shock* tóxico. Enfermedad aguda caracterizada por *shock*, exfoliación cutánea, conjuntivitis y diarrea, que se asocia al empleo de tampones y está ocasionada por un superantígeno de *Staphylococcus aureus*.

Síndrome de Wiskott-Aldrich. Enfermedad ligada al cromosoma X caracterizada por eccema, trombocitopenia (descenso de las plaquetas sanguíneas) e inmunodeficiencia, que se manifiesta como una vulnerabilidad a las infecciones bacterianas. El gen defectuoso codifica una proteína citosólica que participa en las cascadas de transmisión de señales y en la regulación del citoesqueleto de actina.

Síngeno. Con idéntica composición génica. Son singenos todos los animales de una cepa endogámica y los gemelos monocigóticos.

Sintasa del óxido nítrico. Miembro de una familia de enzimas que sintetizan el compuesto vasoactivo y microbicida óxido nítrico a partir de la L-arginina. Los macrófagos expresan una forma inducible de esta enzima al ser activados por diversos estímulos de los microbios o las citocinas.

Sistema inmunitario. Moléculas, células, tejidos y órganos cuya acción conjunta sirve para proporcionar inmunidad o protección contra los organismos ajenos.

Sistema inmunitario cutáneo. Componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo que se encuentran en la piel y funcionan juntos de un modo especializado para detectar los antígenos ambientales y responder a su presencia. Entre los integrantes del sistema inmunitario cutáneo se cuentan los queratinocitos, las células de Langerhans, los linfocitos intraepiteliales y los linfocitos dérmicos.

Sistema inmunitario de las mucosas. Componente del sistema inmunitario encargado de la respuesta y la protección contra los microbios que penetran en el organismo a través de las superficies mucosas, como en los aparatos digestivo y respiratorio. El sistema inmunitario de la mucosa está formado por los tejidos linfáticos asociados a las mucosas, que son agregados de linfocitos y células auxiliares situados en los epitelios y en la lámina propia de las superficies mucosas.

Sistema linfático. Sistema de vasos distribuido por todo el organismo que recoge un líquido tisular llamado linfa, derivado de la sangre en su origen, y lo devuelve a la circulación a través del conducto torácico. Los ganglios linfáticos están intercalados a lo largo de todos estos vasos, encargados de atrapar y retener los antígenos presentes en la linfa.

Suero. Líquido acelular que queda cuando la sangre o el plasma forman un coágulo. En la fracción sérica se encuentran los anticuerpos sanguíneos.

Superantígenos. Proteínas que se unen y activan a todos los linfocitos T de una persona que expresan un conjunto o una familia determinada de genes V_β del RLT. Los superantígenos se presentan a los linfocitos T mediante su unión a regiones no polimorfas de las moléculas del CPH de la clase II en las CPA e interaccionan con las regiones conservadas de los dominios V_β del RLT. Varias enterotoxinas estafilocócicas son superantígenos. Su importancia radica en esta capacidad para activar muchos linfocitos T, que redunda en la producción de una gran cantidad de citocinas y en un síndrome clínico similar al *shock* séptico.

Superfamilia de las inmunoglobulinas. Gran familia de proteínas que contienen una estructura globular llamada dominio de Ig, o pliegue de Ig, descrita por primera vez en los anticuerpos. Muchas proteínas de importancia para el sistema inmunitario, como los anticuerpos, los RLT, las moléculas del CPH, el CD4 y el CD8, forman parte de esta superfamilia.

Sustitutos de cadena ligera. Complejo de dos proteínas invariables que se asocian a las cadenas pesadas μ de las Ig en los linfocitos pre-B para formar el receptor del linfocito pre-B. Las dos proteínas de los sustitutos de las cadenas ligeras subrogadas comprenden la proteína V pre-B, que es homóloga al dominio V de una cadena ligera y la λ5, que establece un enlace covalente con la cadena pesada μ mediante un puente disulfuro.

T-bet. Factor de transcripción de la familia T-box que favorece la diferenciación de los linfocitos T_H1 a partir de linfocitos T indiferenciados o vírgenes.

Técnica de la inmunoperoxidasa. Técnica inmunohistoquímica frecuente en la que se emplea un anticuerpo acoplado a la peroxidasa de rábano para identificar la presencia de un antígeno en un corte de tejido. La enzima peroxidasa convierte un sustrato incoloro en un producto insoluble marrón que se observa mediante el microscopio óptico.

Tejido linfático asociado a las mucosas. Linfocitos y células auxiliares contenidas en la mucosa de los aparatos digestivo y respiratorio, que constituyen zonas de respuesta inmunitaria adaptativa frente a los antígenos del medio. Los tejidos linfáticos asociados a las mucosas comprenden los linfocitos intraepiteliales, básicamente linfocitos T, y los agregados organizados de linfocitos situados bajo los epitelios mucosos, a menudo con abundantes linfocitos B, como las placas de Peyer en el intestino o las amígdalas faríngeas.

Tetrámero del CPH. Reactivo utilizado para identificar y enumerar los linfocitos T que reconocen específicamente un complejo CPH-péptido concreto. El reactivo consta de cuatro moléculas del CPH biotiniladas biotecnológicos (normalmente de la clase I) ligadas a una molécula de avidina marcada con fluorocromos y que lleva un péptido. Los linfocitos T que se unen al tetrámero del CPH pueden detectarse por citometría de flujo.

Timo. Órgano bilobulado, situado en el mediastino anterior, que es el lugar de maduración para los linfocitos T a partir de sus precursores derivados de la médula ósea. El tejido tímico se divide en una corteza externa y una médula interna, y contiene células epiteliales tímicas del estroma, macrófagos, células dendríticas y numerosos precursores de los linfocitos T (timocitos) en diversas fases de su maduración.

Timocito. Precursor de un linfocito T maduro presente en el timo.

Timocito negativo doble. Subconjunto de los linfocitos T en desarrollo (timocitos) contenidos en el timo que no expresa ni CD4 ni CD8. La mayoría de los timocitos negativos dobles se encuentran en una etapa incipiente de su formación y no expresan receptores del antígeno. Más adelante expresarán tanto el CD4 como el CD8 durante una etapa intermedia, la positiva doble, antes de su maduración posterior a un linfocito T positivo simple que sólo expresa CD4 o CD8.

Timocito positivo doble. Subconjunto de los linfocitos T en desarrollo (timocitos) contenidos en el timo que está en una etapa intermedia de su formación, y expresa tanto el CD4 como el CD8. Los timocitos positivos dobles también expresan RLT y están sometidos a un proceso de selección, cuyos supervivientes maduran hasta los linfocitos T positivos simples que sólo expresan CD4 o CD8.

Timocito positivo simple. Precursor tímico de los linfocitos T en fase de maduración, que expresa moléculas CD4 o CD8, pero no ambas. Los timocitos positivos simples están presentes sobre todo en la médula, y han madurado a partir de la fase positiva doble, cuando los timocitos expresan las dos moléculas CD4 y CD8.

Tipificación de tejidos. Determinación de los alelos concretos del CPH que están expresados en una persona con el fin de establecer la compatibilidad de los aloinjertos entre los donantes y los receptores. La tipificación de los tejidos, también llamada tipificación del HLA, suele realizarse probando si los sueros con una reactividad demostrada frente a ciertos productos de los genes del CPH intervienen en la lisis de los linfocitos de una persona dependiente del complemento. En la actualidad, para averiguar si un individuo porta un alelo particular del CPH también se emplean las técnicas de la PCR.

Tirosina cinasa del linfocito B (Btk). Tirosina cinasa de la familia Src que cumple una función esencial en la maduración de los linfocitos B. Las mutaciones en el gen que codifica la Btk originan una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, enfermedad caracterizada por un fracaso en la maduración de los linfocitos B, que les impide superar la etapa de linfocito pre-B.

Tirosina cinasas proteínicas (TCP). Enzimas que intervienen en la fosforilación de las tirosina proteínicas, y que favorecen así las interacciones entre las proteínas dependientes de la fosfotirosina. Las TCP toman parte en numerosas vías encargadas de la transmisión de señales en las células del sistema inmunitario.

Tolerancia. Insensibilidad del sistema inmunitario adaptativo frente a los antígenos ocasionada por la inactivación o la muerte de los linfocitos específicos de un antígeno a raíz de su exposición correspondiente. La tolerancia frente a los antígenos propios es un rasgo normal del sistema inmunitario adaptativo, pero bajo determinadas condiciones de exposición al antígeno también puede provocarse frente a los de origen ajeno.

Tolerancia central. Tipo de autotolerancia inducida en los órganos linfáticos generadores (centrales) como consecuencia del reconocimiento de los antígenos propios por parte de linfocitos autorreactivos inmaduros, y que, en definitiva, conduce a su muerte o su inactivación. La tolerancia central evita la aparición de linfocitos con receptores de alta afinidad para los antígenos propios ubicuos que probablemente van a estar presentes en la médula ósea o en el timo.

Tolerancia inmunitaria. Véase **Tolerancia.**

Tolerancia oral. Supresión de las respuestas inmunitarias sistémicas humoral y celular frente a un antígeno tras su administración oral debido a la anergia de los linfocitos T específicos del antígeno o a la producción de citocinas inmunodepresoras como el factor transformador del crecimiento β. La tolerancia oral es un posible mecanismo para impedir las respuestas inmunitarias contra los antígenos contenidos en los alimentos y contra las bacterias que residen normalmente como comensales en la luz intestinal.

Tolerancia periférica. Insensibilidad fisiológica a los antígenos propios presentes en los tejidos periféricos y que no suelen aparecer en los órganos linfáticos generadores. La tolerancia periférica surge por el reconocimiento de los antígenos sin unos niveles suficientes de los coestimuladores necesarios para la activación linfocítica o por la estimulación persistente y repetida a partir de estos antígenos propios.

Tolerógeno. Antígeno que induce tolerancia inmunitaria, al revés que los inmunógenos, que inducen una respuesta inmunitaria. Muchos antígenos pueden ser tolerógenos o inmunógenos, según cómo se administren. Entre las formas tolerógenas de los antígenos figuran las proteínas administradas en grandes dosis sin adyuvantes, los LPA y los antígenos cuya administración siga la vía oral.

Transcriptasa inversa. Enzima codificada por los retrovirus, como el VIH, que sintetiza una copia del ADN perteneciente al genoma vírico a partir de un molde genómico de ARN. La transcriptasa inversa recibe un amplio uso de investigación en el campo de la biología molecular con el objetivo de clonar ADN complementario que codifique un gen de interés a partir del ARN mensajero. Los inhibidores de la transcriptasa inversa se emplean como fármacos para tratar la infección por el VIH-1.

Transferencia adoptiva. Proceso por el que los linfocitos pasan desde una persona, habitualmente inmunizada, a otra. La transferencia adoptiva se utiliza en investigación para delimitar la función de una población celular concreta (p. ej., los linfocitos T CD4⁺) dentro de una respuesta inmunitaria. En la clínica, la transferencia adoptiva de linfocitos T reactivos contra un tumor se aplica al tratamiento experimental del cáncer.

Transfusión. Trasplante de células sanguíneas circulantes, plaquetas o plasma de una persona a otra. Las transfusiones se llevan a cabo como tratamiento contra la pérdida de sangre por una hemorragia o contra una deficiencia en un tipo de célula sanguínea o más a raíz de su producción insuficiente o de su destrucción excesiva.

Translocación cromosómica. Alteración cromosómica en la que queda transferido el segmento de un cromosoma a otro. Muchas neoplasias malignas de los linfocitos están asociadas a translocaciones cromosómicas que afectan al *locus* de las Ig o los RLT y a un segmento cromosómico que contiene un oncogén celular.

Transmisor de señales y activador de la transcripción (STAT). Miembro de una familia de proteínas que funcionan como moléculas transmisoras de señales y factores de transcripción en respuesta a la unión de las citocinas con los receptores de citocinas de los tipos I y II. Los STAT están presentes en el citoplasma de las células como monómeros inactivos y son atraídos hacia las colas citoplásmicas de estos receptores de citocinas dotados de enlaces cruzados, donde las JAK fosforilan la tirosina. Las proteínas STAT fosforiladas se dimerizan y se desplazan hacia el núcleo, donde se ligan a unas secuencias específicas en las regiones promotoras de diversos genes y estimulan su transcripción. Cada STAT se activa a través de unas citocinas diferentes.

Transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP). Transportador peptídico dependiente del trifosfato de adenosina (ATP) que interviene en el transporte activo de los péptidos desde el citosol hacia el lugar de ensamblaje de las moléculas del CPH de la clase I en el interior del retículo endoplásmico. El TAP es una molécula heterodimérica compuesta por los polipéptidos TAP-1 y TAP-2, codificados por unos genes en el CPH. Como la estabilidad de la unión en las moléculas del CPH de la clase I necesita los péptidos, los animales que carezcan de TAP expresan pocas de estas moléculas en la superficie de las células, lo que deriva en un menor desarrollo de los linfocitos T CD8$^+$ y de su activación.

Trasplante. Proceso de transferencia de células, tejidos u órganos (es decir, injertos) de una persona a otra o de un lugar a otro en el mismo individuo. El trasplante se emplea para tratar toda una diversidad de enfermedades en las que exista un trastorno funcional de un tejido o de un órgano. El principal obstáculo contra el éxito de un trasplante entre dos personas es la reacción inmunitaria (rechazo) frente al injerto trasplantado.

Trasplante de médula ósea. Sustitución de la médula ósea, incluidas las células progenitoras que dan origen a todas las células maduras de la sangre y a los linfocitos; en la clínica se lleva a cabo para tratar los trastornos hemopoyéticos o linfopoyéticos y las neoplasias malignas, y también se emplea en diversos experimentos inmunológicos con animales.

Tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA). Quimioterapia combinada contra la infección por el VIH, que consta de inhibidores de la transcriptasa inversa y de un inhibidor de la proteasa vírica. El TARGA es capaz de reducir los valores plasmáticos del virus por debajo de unas cifras detectables durante más de 1 año y frenar el avance de la enfermedad por el VIH.

Ubicuitinación. Enlace covalente entre varias copias de un pequeño polipéptido llamado ubicuitina y una proteína. La ubicuitinación sirve para marcar la proteína con vistas a su degradación proteolítica por los proteosomas, un paso decisivo en el procesamiento y la presentación de antígenos por la vía del CPH de la clase I.

Urticaria. Tumefacción y eritema localizado y transitorio de la piel originado por la salida de líquido y proteínas plasmáticas desde los pequeños vasos hacia la dermis durante una reacción de hipersensibilidad inmediata.

Vacuna. Preparado formado por antígenos microbianos, a menudo combinados con adyuvantes, que se administra a las personas para despertar una inmunidad protectora contra las infecciones microbianas. El antígeno puede estar en forma de microorganismos vivos pero avirulentos, microorganismos muertos, componentes macromoleculares purificados de un microorganismo o un plásmido que contenga el ADN complementario encargado de codificar un antígeno microbiano.

Vacuna de ADN. Vacuna compuesta por un plásmido bacteriano que contiene un ADN complementario para codificar un antígeno proteínico. Se supone que una vacuna de ADN funciona porque las CPA profesionales quedan transfectadas por el plásmido *in vivo* y expresan péptidos inmunógenos que desencadenan respuestas específicas. Además, el ADN del plásmido contiene nucleótidos CpG que actúan como un potente adyuvante. Las vacunas de ADN pueden despertar profundas respuestas de los LTC.

Vacuna de antígenos (subunidades) purificados. Vacuna compuesta por antígenos o subunidades de microbios purificados. Entre los ejemplos de este tipo de vacuna figuran los toxoides diftérico y tetánico, la vacuna de polisacáridos antineumocócica y contra *Haemophilus influenzae*, y las vacunas polipeptídicas purificadas contra los virus de la hepatitis B y de la gripe. Las vacunas de antígenos purificados pueden estimular las respuestas por anticuerpos y linfocitos T cooperadores, pero no generan respuestas por LTC.

Vacuna sintética. Vacunas compuestas por antígenos derivados de ADN recombinante. En la actualidad se utilizan vacunas sintéticas contra los virus de la hepatitis B y del herpes simple.

Vacuna de virus vivos. Vacuna constituida por una forma vírica viva pero no patógena (atenuada). Los virus atenuados portan mutaciones que interfieren en su ciclo vital o en su capacidad patógena. Dado que las vacunas con virus vivos en realidad infectan a las células receptoras, pueden estimular con eficacia las respuestas inmunitarias, como en el caso de los LTC, que resultan una medida de protección óptima frente a las infecciones víricas de origen natural. Una de las vacunas de virus vivos de uso habitual es la antipoliomielítica de Sabin, y existe un gran interés en la elaboración de una vacuna con virus vivos atenuados que proteja contra la infección por el VIH.

Vaina linfática periarteriolar (VLPA). Manguito de linfocitos que rodea las arteriolas pequeñas del bazo, adyacente a los folículos linfáticos. Una VLPA contiene sobre todo linfocitos T, distribuidos entre los CD4$^+$ y los CD8$^+$ con una relación de dos tercios a un tercio. Durante las respuestas inmunitarias humorales frente a los antígenos proteínicos, los linfocitos B se activan en el límite entre la VLPA y los folículos, y a continuación emigran hacia estos últimos para formar los centros germinales.

Vénulas de endotelio alto (VEA). Vénulas especializadas que representan el lugar de extravasación de los linfocitos desde la sangre hacia el estroma en un ganglio linfático periférico o en el tejido linfático de la mucosa. Las VEA están revestidas por células endoteliales abombadas que sobresalen hacia la luz del vaso y expresan moléculas de adhesión exclusivas que participan en la unión de los linfocitos T indiferenciados.

Vesícula de la clase II (VCII). Orgánulo rodeado de una membrana, presente en los linfocitos B murinos, que es importante para la vía de presentación de antígenos del CPH de la clase II. La VCII es similar al compartimento del CPH de la clase II (CCII) identificado en otras células y contiene todos los componentes necesarios para la formación de complejos entre antígenos peptídicos y moléculas del CPH de la clase II, como las enzimas que degradan los antígenos proteínicos, las moléculas de la clase II, la cadena invariable y el HLA-DM.

Vía alternativa de activación del complemento. Vía de activación del sistema del complemento independiente de los anticuerpos que funciona cuando la proteína C3b se une a las superficies celulares de los microbios. La vía alternativa es un componente del sistema inmunitario innato e interviene en las respuestas inflamatorias frente a la infección, así como en la lisis directa de los microorganismos.

Vía clásica de activación del complemento. Vía de activación del sistema del complemento que se pone en marcha tras la unión de los complejos antígeno-anticuerpo a la molécula C1 y origina una cascada proteolítica en la que intervienen otras numerosas proteínas del complemento. La vía clásica es un brazo efector del sistema inmunitario humoral que genera mediadores de la inflamación, opsoninas para la fagocitosis de los antígenos y complejos líticos que destruyen las células.

Vía de la lectina para la activación del complemento. Vía de activación del complemento desencadenada por la unión de los polisacáridos microbianos a las lectinas circulantes, como MBL, sin necesidad de un anticuerpo. MBL tiene estructura parecida a C1q y activa el complejo enzimático C1r-C1s (como C1q) u otra serina-esterasa, llamada esterasa de la serina asociada a la proteína de unión a la manosa.

Los restantes pasos de la vía de la lectina, que comienzan con la degradación del C4, coinciden con la vía clásica.

Vía de transmisión de señales JAK/STAT. Vía de transmisión de señales puesta en marcha por la unión de una citocina a sus receptores de tipo I y II. Esta vía entraña una serie de pasos sucesivos: la activación de las tirosina cinasas correspondientes a la cinasa Jano (JAK) asociada al receptor, la fosforilación de la tirosina en las colas citoplásmicas de los receptores de citocinas a través de JAK, el anclaje de los transmisores de señales y activadores de la transcripción (STAT) a las cadenas de los receptores fosforilados, la fosforilación de la tirosina en los STAT asociados por medio de JAK, la dimerización y translocación nuclear de los STAT y su unión a las regiones reguladoras de los genes de destino que provoca la activación de su transcripción.

Vigilancia inmunitaria. Concepto que señala entre las funciones fisiológicas del sistema inmunitario el reconocimiento y la destrucción de los clones de células transformadas antes de que formen un tumor y suprimir su presencia después de haberse producido. El término *vigilancia inmunitaria* se emplea a veces en un sentido general para describir la función que cumplen los linfocitos T de detectar y acabar con cualquier célula, no siempre una célula tumoral, que esté expresando antígenos extraños (p. ej., microbianos).

Viruela. Enfermedad ocasionada por el virus de la viruela. La viruela fue la primera enfermedad infecciosa en la que se demostró la posibilidad de prevenirla mediante su vacunación, y la primera enfermedad en erradicarse por completo a través de un programa de vacunación a nivel mundial.

Virus. Microorganismo parásito intracelular estricto primitivo o partícula infecciosa que consta de un genoma con un ácido nucleico simple envuelto en una cápside proteínica, a veces rodeado por una cubierta membranosa. Muchos virus patógenos para los animales producen una amplia gama de enfermedades. Las respuestas inmunitarias humorales frente a los virus pueden resultar eficaces para impedir la infección celular, y hacen falta linfocitos NK y LTC para destruir las células ya infectadas.

Virus de Epstein-Barr (VEB). Virus ADN bicatenario de la familia de los virus del herpes, que es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa y está asociado a algunos de los tumores malignos de los linfocitos B y al carcinoma nasofaríngeo. El VEB infecta a los linfocitos B y a algunas células epiteliales al unirse específicamente al RC2 (CD21).

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Causa del sida. El VIH es un retrovirus que infecta a toda una variedad de tipos celulares, como los linfocitos T cooperadores que expresan CD4, los macrófagos y las células dendríticas, y causa una destrucción progresiva crónica del sistema inmunitario.

Virus de la inmunodeficiencia del simio. Lentivirus que presenta una clara relación con el VIH-1, y genera una enfermedad similar al sida en los monos.

Western blot. Técnica inmunológica para determinar la presencia de una proteína en una muestra biológica. El método entraña la separación de las proteínas en la muestra por electroforesis, la transferencia de esta serie de proteínas desde el gel de electroforesis a una membrana de sostén por acción capilar (adsorción) y, por último, la detección de la proteína mediante la unión de un anticuerpo específico para que esté marcado con una enzima o con radioactividad.

Xenoantígeno. Antígeno de un injerto procedente de otra especie.

Xenoinjerto. Injerto de un órgano o un tejido procedente de una especie diferente al receptor. El trasplante de xenoinjertos (p. ej., de un cerdo) al hombre todavía no es viable debido a unos problemas especiales relacionados con el rechazo inmunitario.

Xenorreactivo. Descripción de un linfocito T o un anticuerpo que reconoce un antígeno en un injerto procedente de otra especie (un xenoantígeno) y responde a él. El linfocito T puede reconocer una molécula del CPH xenógena intacta o un péptido derivado de una proteína xenógena ligado a una molécula del CPH propio.

Zona marginal. Región periférica de los folículos linfáticos presentes en el bazo dotada de macrófagos especialmente eficientes para el atrapamiento de los antígenos que lleven polisacáridos. Estos antígenos pueden persistir durante un tiempo prolongado sobre la superficie de los macrófagos situados en la zona marginal, donde son reconocidos por linfocitos B específicos, o transportarse hacia los folículos.

Apéndice II

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE DETERMINADAS MOLÉCULAS CD

La tabla que se ofrece a continuación contiene una selección de las moléculas CD mencionadas a lo largo del texto. No hemos incluido los receptores de citocinas ni los receptores de tipo *toll*, a los que en muchos casos se han asignado números CD, pues a lo largo del libro nos referimos a estas moléculas por nombres más descriptivos. Muchas otras moléculas cuya designación lleva un número CD no se describen en el texto, y por tanto tampoco quedan recogidas en esta lista selectiva. Una recopilación íntegra y actualizada de las moléculas CD puede consultarse en la dirección electrónica http://www.hlda8.org.

Designación CD	Sinónimos más frecuentes	Estructura molecular, familia	Principal expresión celular	Funciones conocidas o propuestas
CD1a*	T6	49 kD; familia del CPH de clase I; asociado a β_2-microglobulina	Timocitos, células dendríticas (incluidas las células de Langerhans)	Presentación de antígenos no peptídicos (lípidos y glucolípidos) a algunos linfocitos T
CD1b	T6	45 kD; familia del CPH de clase I; asociado a β_2-microglobulina	Igual que el CD1a	Igual que el CD1a
CD1c	T6	43 kD; familia del CPH de clase I; asociado a β_2-microglobulina	Timocitos, células dendríticas (incluidas las células de Langerhans), algunos linfocitos B	Igual que el CD1a
CD1d	—	49 kD; familia del CPH de clase I; asociado a β_2-microglobulina	Timocitos, células dendríticas (incluidas las células de Langerhans), células epiteliales intestinales, algunos linfocitos B	Igual que el CD1a
CD1e	—	28 kD; familia del CPH de clase I; asociado a β_2-microglobulina	Células dendríticas	Igual que el CD1a
CD2	T11; LFA-2; receptor para los eritrocitos de carnero	50 kD; superfamilia de las Ig; familia del CD2/CD48/CD58	Linfocitos T, linfocitos NK	Molécula de adhesión (se une al CD58); activación de los linfocitos T; lisis a través de los LTC y los linfocitos NK
CD3γ	T3; Leu-4	25-28 kD; asociado al CD3δ y CD3ε en el complejo RLT; superfamilia de las Ig; ITAM en la cola citoplásmica	Linfocitos T	Expresión del receptor antigénico de los linfocitos T en la superficie celular y transmisión de señales
CD3δ	T3; Leu-4	20 kD; asociado al CD3δ y CD3ε en el complejo RLT; superfamilia de las Ig; ITAM en la cola citoplásmica (véase capítulo 6)	Linfocitos T	Expresión del receptor antigénico de los linfocitos T en la superficie celular y transmisión de señales

El grupo de trabajo dedicado a la investigación conjunta de los marcadores celulares recopila la lista íntegra de las moléculas CD, llamadas marcadores de diferenciación celular humanos (HCDM), que antiguamente recibían la denominación de antígenos de diferenciación leucocítica humanos. La dirección electrónica http://www.hlda8.org ofrece enlaces hacia diversas bases de datos sobre genes y proteínas, que contienen información acerca de cada molécula.

Designación CD	Sinónimos más frecuentes	Estructura molecular, familia	Principal expresión celular	Funciones conocidas o propuestas
CD3ε	T3; Leu-4	20 kD; asociado al CD3δ y CD3γ en el complejo RLT; superfamilia de las Ig; ITAM en la cola citoplásmica	Linfocitos T	Expresión del receptor antigénico de los linfocitos T en la superficie celular y transmisión de señales
CD4	T4; Leu-3; L3T4	55 kD; superfamilia de las Ig	Linfocitos T restringidos por el CPH de clase II, monocitos y macrófagos	Correceptor de señalización y adhesión en la activación de los linfocitos T restringidos por el CPH de clase II inducida por un antígeno (se une a las moléculas del CPH de clase II), receptor para el VIH
CD5	T1; Ly-1	67 kD; familia del receptor fagocítico	Linfocitos T, subconjunto de linfocitos B	Molécula señalizadora; unión al CD72
CD8α	T8; Leu-2; Lyt2	34 kD; expresado como homodímero o heterodímero con el CD8 β	Linfocitos T restringidos por el CPH de clase I	Correceptor de señalización y adhesión en la activación de los linfocitos T restringidos por el CPH de clase I inducida por un antígeno (se une a las moléculas del CPH de clase I), desarrollo de los timocitos
CD8β	T8; Leu-2; Lyt2	34 kD; expresado como heterodímero con el CD8 α; superfamilia de las Ig	Igual que el CD8α	Igual que el CD8α
CD10	Antígeno de la leucemia linfoblástica aguda común (CALLA); endopeptidasa neutra; metaloendopeptidasa; encefalinasa	100 kD, proteína de membrana de tipo II	Linfocitos B inmaduros y algunos maduros; progenitores linfáticos, granulocitos	Metaloproteinasa; desarrollo de los linfocitos B
CD11a	Cadena α del LFA-1; subunidad α_L de las integrinas	180 kD; unido por un enlace no covalente al CD18 para formar la integrina LFA-1	Leucocitos	Adhesión intercelular; unión a la ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102) e ICAM-3 (CD50)
CD11b	Mac-1; Mo1; CR3 (receptor para el C3bi); cadena αM de las integrinas	165 kD; unido por un enlace no covalente al CD18 para formar la integrina Mac-1	Granulocitos, monocitos/macrófagos, células dendríticas, linfocitos NK	Fagocitosis de las partículas recubiertas por el C3bi; adhesión de los neutrófilos y los monocitos al endotelio (se une al CD54) y a las proteínas de la matriz extracelular
CD11c	p150,95; cadena α del CR4; cadena α_X de las integrinas	145 kD; unido por un enlace no covalente al CD18 para formar la integrina p150,95	Monocitos/macrófagos, granulocitos, linfocitos NK	Funciones similares al CD11b; principal integrina CD11CD18 en los macrófagos
CD14	Mo2; receptor para LPS	53 kD; unido al GPI	Monocitos, macrófagos, granulocitos	Unión al complejo de los LPS y la proteína fijadora de LPS; necesario para la activación de los macrófagos inducida por los LPS
CD16a	FcγRIIIA	50-70 kD; proteína transmembranosa; superfamilia de las Ig	Linfocitos NK, macrófagos	Unión a la región Fc de la IgG; fagocitosis y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
CD16b	FcγRIIIB	50-70 kD; unido al GPI; superfamilia de las Ig	Neutrófilos	Unión a la región Fc de la IgG; sinergia con el FcγRII en la activación de los neutrófilos a través de inmunocomplejos
CD18	Cadena β de la familia del LFA-1; subunidad β_2 de las integrinas	95 kD; unido por un enlace no covalente al CD11a, CD11b o CD11c para formar las integrinas β_2	Leucocitos	Véase el CD11a, CD11b, CD11c
CD19	B4	95 kD; superfamilia de las Ig	La mayoría de los linfocitos B	Activación de los linfocitos B; forma un complejo correceptor con el CD21 y el CD81 que emite señales sinérgicas con las señales correspondientes al complejo del receptor antigénico de los linfocitos B
CD20	B1	35-37 kD; familia del tetraspano (TM4SF)	La mayoría de los linfocitos B o todos	¿Intervención en la activación o en la regulación de los linfocitos B?; canal iónico de calcio
CD21	CR2; receptor para el C3d; B2	145 kD; reguladores de la activación del complemento	Linfocitos B maduros, células dendríticas foliculares	Receptor para el fragmento C3d del complemento; forma un complejo correceptor con el CD19 y el CD81 que emite señales activadoras en los linfocitos B; receptor para el virus de Epstein-Barr

Designación CD	Sinónimos más frecuentes	Estructura molecular, familia	Principal expresión celular	Funciones conocidas o propuestas
CD22	BL-CAM; Lyb8	130-140 kD; superfamilia de las Ig; familia de la sialadhesina; ITIM en la cola citoplásmica	Linfocitos B	Regulación de la activación de los linfocitos B; molécula de adhesión
CD23	FcεRIIb; receptor de afinidad baja para la IgE	45 kD; lectina de tipo c	Linfocitos B activados, monocitos, macrófagos	Receptor de afinidad baja para la Fcε, inducido por la IL-4; ¿regulación de la síntesis de IgE?; ¿desencadenamiento de la liberación de citocinas por los monocitos?
CD25	Cadena α del receptor para IL-2; TAC; p55	55 kD; familia de reguladores de la activación del complemento; asociaciones no covalentes a las cadenas de la IL-2Rβ (CD122) y la IL-2Rγ (CD132) para formar un receptor de afinidad alta para IL-2	Linfocitos T y B activados; linfocitos T reguladores; macrófagos activados	Unión a la IL-2; subunidad del IL-2R
CD28	Tp44	Homodímero de las cadenas de 44 kD; superfamilia de las Ig	Linfocitos T (la mayoría, células CD4; algunas CD8)	Receptor de los linfocitos T para las moléculas coestimuladoras CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2)
CD29	Cadena β de los antígenos VLA; subunidad β1 de las integrinas; GPIIa de las plaquetas	130 kD; enlace no covalente con las cadenas del CD49a-d para formar las integrinas VLA (β1)	Linfocitos T, linfocitos B, monocitos, granulocitos	Adhesión de los leucocitos a las proteínas de la matriz extracelular y al endotelio (véase el CD49)
CD30	Ki-1	120 kD; familia del TNF-R	Linfocitos T y B activados; linfocitos NK, monocitos, células de Reed-Sternberg en la enfermedad de Hodgkin	Intervención en la muerte celular de los linfocitos T CD8$^+$ inducida por su activación; unión al CD153 (CD30L) en los neutrófilos, los linfocitos T activados y los macrófagos
CD31	PECAM-1; GPIIa de las plaquetas	130-140 kD; superfamilia de las Ig	Plaquetas; monocitos, granulocitos, linfocitos B, células endoteliales	Molécula de adhesión que interviene en la diapédesis de los leucocitos a través del endotelio
CD32	FcγRIIA; FcγRIIB; FcγRIIC	40 kD; superfamilia de las Ig; ITIM en la cola citoplámica; formas A, B y C; productos de genes diferentes pero complementarios	Macrófagos, granulocitos, linfocitos B, eosinófilos, plaquetas	Receptor para la Fc de los agregados de IgG; unión a la proteína C-reactiva; intervención en la fagocitosis y la CCDA; actúa como receptor inhibidor que pone fin a las señales activadoras iniciadas por el receptor antigénico de los linfocitos B
CD34	gp 105-120	105-120 kD; sialomucina	Precursores de las células hematopoyéticas, células endoteliales en las vénulas de endotelio alto	Adhesión intercelular; unión al CD62L (selectina L)
CD35	CR1; receptor para el C3b	190-285 kD (cuatro productos de alelos polimorfos); familia de reguladores de la activación del complemento	Granulocitos, monocitos, eritrocitos, linfocitos B, subconjuntos de linfocitos T, células dendríticas foliculares	Unión al C3b y el C4b; favorece la fagocitosis de las partículas recubiertas por el C3b o el C4b y los inmunocomplejos; regula la activación del complemento
CD36	GPIIIb de las plaquetas; GPIV	85-90 kD	Plaquetas, monocitos y macrófagos, células endoteliales de la microvasculatura	Receptor fagocítico para las lipoproteínas de densidad baja oxidadas; adhesión plaquetaria; fagocitosis de las células apoptósicas
CD40	—	Homodímero de las cadenas de 44-48 kD; familia del TNF-R	Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, células endoteliales	Unión al CD154 (ligando del CD40); intervención en la activación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T y en la de los macrófagos, las células dendríticas y las células endoteliales
CD43	Sialoforina; leucosialina	95-135 kD; sialomucina	Leucocitos (excepto los linfocitos B circulantes)	Funciones adhesivas y antiadhesivas
CD44	Pgp-1; Hermes	Entre 80 y más de 100 kD, muy glucosilado; familia de las proteínas de unión al cartílago	Leucocitos, eritrocitos	Unión al hialuronano; participación en la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y a la matriz extracelular; agregación leucocítica
CD45	Antígeno leucocítico común (ALC); T200; B220	Múltiples isoformas, de 180-220 kD (véase el CD45R); familia del receptor para tirosina fosfatasa; familia de la fibronectina de tipo III	Células hematopoyéticas	Tirosina fosfatasa que ocupa un lugar crítico en la regulación de la señalización a través de los receptores antigénicos de los linfocitos T y B
CD45R	Formas del CD45 con expresión celular restringida	CD45RO: 180 kD CD45RA: 220 kD CD45RB: isoformas de 190, 205 y 220 kD	CD45RO: linfocitos T de memoria, subconjunto de linfocitos B, monocitos, macrófagos CD45RA: linfocitos T indiferenciados, linfocitos B, monocitos CD45RB: linfocitos B, subconjunto de linfocitos T	Véase el CD45

Designación CD	Sinónimos más frecuentes	Estructura molecular, familia	Principal expresión celular	Funciones conocidas o propuestas
CD46	Proteína cofactor de membrana (MCP)	52-58 kD; familia de reguladores de la activación del complemento	Leucocitos, células epiteliales, fibroblastos	Regulación de la activación del complemento
CD49a	Subunidad α_1 de las integrinas	210 kD; unido por un enlace no covalente al CD29 para formar el VLA-1 (integrina β1)	Linfocitos T activados, monocitos	Adhesión de los leucocitos a la matriz extracelular; unión a los colágenos y la laminina
CD49b	Subunidad α_2 de las integrinas; GPIa plaquetaria	165 kD; unido por un enlace no covalente al CD29 para formar el VLA-2 (integrina β1)	Plaquetas, linfocitos T activados, monocitos, algunos linfocitos B	Adhesión de los leucocitos a la matriz extracelular; unión al colágeno y la laminina
CD49c	Subunidad α_3 de las integrinas	Dímero de las cadenas de 130 y 25 kD; unido por un enlace no covalente al CD29 para formar el VLA-3 (integrina β1)	Linfocitos T, algunos linfocitos B, monocitos	Adhesión de los leucocitos a la matriz extracelular; unión a la fibronectina, los colágenos y la laminina
CD49d	Subunidad α_4 de las integrinas	150 kD; unido por un enlace no covalente al CD29 para formar el VLA-4 (integrina $\alpha_4\beta_1$)	Linfocitos T, monocitos, linfocitos B, linfocitos NK, eosinófilos, células dendríticas, timocitos	Adhesión de los leucocitos al endotelio y la matriz extracelular; unión a la VCAM-1 y MadCAM-1; unión a la fibronectina y los colágenos
CD49e	Subunidad α_5 de las integrinas	Heterodímero de las cadenas de 135 y 25 kD; unido por un enlace no covalente al CD29 para formar el VLA-5 (integrina β1)	Linfocitos T; pocos linfocitos B y monocitos, timocitos	Adhesión a la matriz extracelular; unión a la fibronectina
CD49f	Subunidad α_6 de las integrinas	Heterodímero de las cadenas de 125 y 25 kD; unido por un enlace no covalente al CD29 para formar el VLA-6 (integrina β1)	Plaquetas, megacariocitos, linfocitos T activados, monocitos	Adhesión a la matriz extracelular; unión a la fibronectina
CD54	ICAM-1	75-114 kD: superfamilia de las Ig	Células endoteliales, linfocitos T, linfocitos B, monocitos, células endoteliales (inducibles por citocinas)	Adhesión intercelular: ligando del CD11aCD18 (LFA-1) y el CD11bCD18 (Mac-1); receptor para el rinovirus
CD55	Factor acelerador de la disgregación (DAF)	55-70 kD; unido al GPI; familia de reguladores de la activación del complemento	Amplia	Regulación de la activación del complemento; unión al C3b y el C4b
CD58	Antígeno asociado al funcionamiento linfocítico 3 (LFA-3)	55-70 kD; unido al GPI o proteína integrante de la membrana; familia del CD2/CD48/CD58	Amplia	Adhesión de los leucocitos; unión al CD2
CD59	Inhibidor de membrana de la lisis reactiva (MIRL)	18-20 kD; unido al GPI; superfamilia del Ly-6	Amplia	Unión al C9; inhibe la formación del complejo de ataque a la membrana del complemento
CD62E	Selectina E; ELAM-1	115 kD; familia de las selectinas	Células endoteliales	Adhesión entre los leucocitos y el endotelio
CD62L	Selectina L; LAM-1; MEL-14	74-95 kD; familia de las selectinas	Linfocitos B, linfocitos T, monocitos, granulocitos, algunos linfocitos NK	Adhesión entre los leucocitos y el endotelio; alojamiento de los linfocitos T indiferenciados en los ganglios linfáticos periféricos
CD62P	Selectina P; gmp140; PADGEM	140 kD; familia de las selectinas	Plaquetas, células endoteliales (presente en los gránulos; se traslada a la superficie celular con la activación)	Adhesión de los leucocitos al endotelio y las plaquetas; unión al CD162 (PSGL-1)
CD64	FcγRI	72 kD; superfamilia de las Ig; asociación no covalente con la cadena γ del FcR habitual	Monocitos, macrófagos, neutrófilos activados	Receptor de afinidad alta para la Fcγ; intervención en la fagocitosis, la CCDA y la activación de los macrófagos
CD66e	Antígeno carcinoembrionario (CEA)	180-220 kD; superfamilia de las Ig: familia del antígeno carcinoembrionario (CEA)	Células epiteliales del colon y de otros lugares	¿Adhesión?; marcador clínico de la masa de un carcinoma
CD74	Cadena invariante (γ) del CPH de clase II; I_i	Isoformas de 33, 35 y 41 kD	Linfocitos B, monocitos, macrófagos, otras células que expresen el CPH de clase II	Unión y dirección de la clasificación intracelular de las moléculas del CPH de clase II recién sintetizadas
CD79a	Igα, MB1	32, 45 kD; forma dímeros con el CD79β; superfamilia de las Ig; ITAM en la cola citoplásmica	Linfocitos B maduros	Necesario para la expresión en la superficie celular del complejo del receptor del antígeno de los linfocitos B y para la transmisión de sus señales
CD79b	Igβ, B29	37-39 kD; forma dímeros con el CD79α; superfamilia de las Ig; ITAM en la cola citoplásmica	Linfocitos B maduros	Necesario para la expresión en la superficie celular del complejo del receptor del antígeno de los linfocitos B y para la transmisión de sus señales

Designación CD	Sinónimos más frecuentes	Estructura molecular, familia	Principal expresión celular	Funciones conocidas o propuestas
CD80	B7-1; BB1	60 kD; superfamilia de las Ig	Células dendríticas, linfocitos B activados y macrófagos	Coestimulador para la activación de los linfocitos T; ligando del CD28 y el CD152 (CTLA-4)
CD81	*Diana para el antígeno* antiproliferante 1 (TAPA-1)	*26 kD; tetraspano (TM4SF)*	*Linfocitos T, linfocitos B,* linfocitos NK, células dendríticas, timocitos, endotelio	*Activación de los linfocitos B; forma un* complejo correceptor con el CD19 y el CD21 que emite señales sinérgicas con las señales correspondientes al complejo del receptor antigénico de los linfocitos B
CD86	B7-2	80 kD; superfamilia de las Ig	Linfocitos B, monocitos, células dendríticas; algunos linfocitos T	Coestimulador para la activación de los linfocitos T; ligando del CD28 y el CD152 (CTLA-4)
CD88	Receptor para C5a	43 kD; familia del receptor con 7 tramos a través de la membrana, acoplado a la proteína G	Granulocitos, monocitos, células dendríticas, mastocitos	Receptor para el fragmento C5a del complemento; intervención en la inflamación inducida por el complemento
CD89	Receptor para Fcα (FcαR)	55-75 kD; superfamilia de las Ig; asociación no covalente a la cadena γ del FcR habitual	Granulocitos, monocitos, macrófagos, subconjunto de linfocitos T, subconjunto de linfocitos B	Unión a la IgA; toma parte en la citotoxicidad celular dependiente de IgA
CD90	Thy-1	25-35 kD; unido al GPI; superfamilia de las Ig	Timocitos, linfocitos T periféricos (en ratones), células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$, neuronas	Marcador de los linfocitos T; ¿intervención en la activación de los linfocitos T?
CD94	Kp43; KIR	43 kD; lectina de tipo C; en los linfocitos NK, ensamblaje covalente a otras moléculas de lectina de tipo C (NKG2)	Linfocitos NK, subconjunto de linfocitos T $CD8^+$	El complejo CD94/NKG2 funciona como un receptor inhibidor de los linfocitos NK; unión a las moléculas del CPH de clase I HLA-E
CD95	Antígeno Fas, APO-1	Homotrímero de cadenas de 45 kD; familia del receptor para el FNT	Múltiples tipos celulares	Unión al ligando del Fas; toma parte en las señales que conducen a la muerte celular inducida por la activación
CD102	ICAM-2	55-65 kD; superfamilia de las Ig	Células endoteliales, linfocitos, monocitos, plaquetas	Ligando del CD11aCD18 (LFA-1); adhesión intercelular
CD103	HML-1; subunidad α_E de las integrinas	Dímero de las subunidades de 150 y 25 kD; unión no covalente a la subunidad β_7 de las integrinas para formar la integrina $\alpha_E\beta_7$	Linfocitos intraepiteliales, otros tipos celulares	Intervención en el alojamiento de los linfocitos T en las mucosas y en su retención; unión a la cadherina E
CD106	Molécula de adhesión a las células vasculares 1 (VCAM-1); INCAM-110	100-110 kD; superfamilia de las Ig	Células endoteliales, macrófagos, células dendríticas foliculares, células del estroma de la médula ósea	Adhesión; receptor para la integrina CD49dCD29 (VLA-4); intervención en la activación de la comunicación linfocítica; intervención en la hematopoyesis
CD150	Molécula linfocítica activadora de señales (SLAM); IPO-3	75-95 kD; superfamilia de las Ig	Timocitos, linfocitos activados, células dendríticas, células endoteliales	Regulación de las interacciones entre los linfocitos B y T y de las señales proliferantes en los linfocitos B; unión consigo mismo como un autoligando
CD152	Proteína asociada a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4)	33, 50 kD; superfamilia de las Ig	Linfocitos T activados	Señales inhibidoras en los linfocitos T; unión al CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) sobre las células presentadoras de antígenos
CD153	Ligando del CD30 (CD30L)	40 kD; familia del TNF	Linfocitos T activados, linfocitos B en reposo, granulocitos, macrófagos, timocitos	Intervención en la muerte celular de los linfocitos T $CD8^+$ inducida por su activación; unión al CD30
CD154	Ligando del CD40 (CD40L); proteína activadora relacionada con el TNF (TRAP); gp39	Homotrímero de cadenas de 32 a 39 kD; familia del receptor para el TNF	Linfocitos T $CD4^+$ activados	Activación de los linfocitos B, los macrófagos y las células endoteliales; ligando del CD40
CD158	Receptor citolítico de tipo Ig (KIR)	50, 58 kD; superfamilia de las Ig; familia del receptor citolítico de tipo Ig (KIR); MIIT en la cola citoplásmica	Linfocitos NK, subconjuntos de linfocitos T	Inhibición o activación de los linfocitos NK por su interacción con las moléculas oportunas del HLA de clase I
CD159a	NKG2A	43 kD; lectina de tipo C; forma un heterodímero con el CD94	Linfocitos NK, subconjuntos de linfocitos T	Inhibición o activación de los linfocitos NK por su interacción con las moléculas oportunas del HLA de clase I

Designación CD	Sinónimos más frecuentes	Estructura molecular, familia	Principal expresión celular	Funciones conocidas o propuestas
CD159c	NKG2C	40 kD; lectina de tipo C; forma un heterodímero con el CD94	Linfocitos NK	Activación de los linfocitos NK por su interacción con las moléculas oportunas del HLA de clase I
CD162	PSGL-1	Homodímero de las cadenas de 120 kD; sialomucina	Linfocitos T, monocitos, granulocitos, algunos linfocitos B	Ligando de las selectinas (CD62P, CD62L); adhesión de los leucocitos al endotelio
CD247	Cadena ζ; RLT ζ	17 kD; ITAM en la cola citoplásmica	Linfocitos T, linfocitos NK	Cadena transmisora de señales del RLT y de los receptores activadores de los linfocitos NK
CD273	B7-DC; PD-L2	25 kD; superfamilia de las Ig; familia del coestimulador B7	Células dendríticas, monocitos, macrófagos	Unión al PD-1; inhibición de la activación de los linfocitos T
CD274	B7-H1; PD-L1	33 kD; superfamilia de las Ig; familia del coestimulador B7	Leucocitos	Unión al PD-1; inhibición de la activación de los linfocitos T
CD275	B7-H2, ligando de ICOS, B7-RP1	60 kD; superfamilia de las Ig; familia del coestimulador B7	Linfocitos B, células dendríticas, monocitos	Unión al ICOS (CD278); coestimulación de los linfocitos T
CD276	*B7-H3*	*40-45 kD; superfamilia de las Ig; familia del coestimulador B7*	*Células dendríticas, monocitos, linfocitos T activados*	*Coestimulación de los linfocitos T*
CD278	ICOS, AILIM	55-60 kD; superfamilia de las Ig; familia del coestimulador CD28	Linfocitos T activados	Unión al ICOS-L (CD275); coestimulación de los linfocitos T
CD279	PD1, SLEB2	55 kD; superfamilia de las Ig; familia del coestimulador CD28	Linfocitos T activados, linfocitos B activados	Unión al B7-H1 (CD274) y B7-DC (CD273); regulación de la activación de los linfocitos T
CD280	ENDO180, UPARAP	180 kD; lectina de tipo C	Macrófagos, condrocitos, fibroblastos, células endoteliales	Receptor para manosa; reconocimiento de patrones endocíticos del receptor de la inmunidad innata
CD314	NKG2D, KLR	42 kD; lectina de tipo C	Linfocitos NK, linfocitos T $CD8^+$ activados, linfocitos T NK 1.1, algunas células mielocíticas	Unión al CPH de clase I, MICA, MICB, Rae1 y ULBP4; activación de los linfocitos NK y los LTC

*Las letras minúsculas que siguen a algunos números CD indican moléculas CD complejas codificadas por múltiples genes o que pertenecen a familias de proteínas con afinidad estructural. Por ejemplo, CD1a, CD1b, CD1c y CD1d están emparentados por su estructura, pero son formas distintas de una proteína no polimorfa asociada a la β_2-microglobulina.

Abreviaturas: CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; CPH, complejo principal de histocompatibilidad; GP, glucoproteína; GPI, glucofosfatidilinositol; ICAM, molécula de adhesión intercelular; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; ITAM, motivo de activación del inmunorreceptor basado en la tirosina; ITIM, motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en la tirosina; kD, kilodalton; LFA, antígeno asociado al funcionamiento linfocítico; LPS, lipopolisacárido; NK, citolítico natural; VCAM, molécula de adhesión a las células vasculares; VLA, activación muy tardía.

Apéndice III

TÉCNICAS DE LABORATORIO DE USO HABITUAL EN INMUNOLOGÍA

Métodos de laboratorio mediante anticuerpos, 525
  Cuantificación de los antígenos por inmunoanálisis, 525
  Purificación e identificación de proteínas, 527
  Marcado y detección de antígenos en las células y los tejidos, 528
  Purificación de células, 531
  Medida de las interacciones antígeno-anticuerpo, 531

Ratones transgénicos e inactivación génica dirigida, 532

Métodos para estudiar las respuestas de los linfocitos T, 535
  Activación policlonal de los linfocitos T, 535
  Activación de poblaciones policlonales de linfocitos T inducida por antígenos, 535
  Activación de poblaciones de linfocitos T dotados de una sola especificidad antigénica e inducida por un antígeno, 535
  Métodos para contar y estudiar las respuestas funcionales de los linfocitos T, 536

Métodos para estudiar las respuestas de los linfocitos B, 537
  Activación de poblaciones policlonales de linfocitos B, 537
  Activación de poblaciones de linfocitos B dotados de una sola especificidad antigénica e inducida por un antígeno, 537
  Análisis para medir la proliferación y la producción de anticuerpos por los linfocitos B, 537

Muchas técnicas de laboratorio que son habituales en el ámbito clínico y en la investigación están basadas en el empleo de anticuerpos. Además, gran parte de los métodos usados por la biología molecular moderna ha aportado una información inapreciable acerca del sistema inmunitario. Ya hemos mencionado estas técnicas muchas veces a lo largo del libro. En este apéndice, describimos los principios sobre los que descansan algunos de los métodos de laboratorio más utilizados en el campo de la inmunología. Asimismo, resumimos el modo de estudiar las respuestas de los linfocitos B y T mediante las técnicas de laboratorio. Es en los manuales de laboratorio donde pueden encontrarse los detalles para llevar a cabo los diversos análisis.

MÉTODOS DE LABORATORIO MEDIANTE ANTICUERPOS

La exquisita especificidad de los anticuerpos por un antígeno concreto los convierte en un valioso reactivo para proceder a su detección, purificación y cuantificación. Como prácticamente pueden producirse anticuerpos contra cualquier tipo de macromolécula y sustancia química de pequeño tamaño, el empleo de las técnicas basadas en los anticuerpos sirve para estudiar prácticamente cualquier tipo de molécula contenida en una solución o en una célula. El método para elaborar anticuerpos monoclonales (véase capítulo 4, cuadro 4-1) ha multiplicado enormemente nuestra capacidad hasta permitirnos la generación de un anticuerpo casi con la especificidad que se desee. Desde el punto de vista histórico, muchas de las aplicaciones que reciben los anticuerpos dependían de sus propiedades y las de su antígeno específico para formar grandes inmunocomplejos, en el seno de una solución o en un gel, que fueran detectables por diversos métodos ópticos. Estos procedimientos gozaron de una gran importancia en los primeros estudios, pero en la actualidad han quedado reemplazados casi del todo por unos métodos más sencillos que recurren a anticuerpos o antígenos inmovilizados.

Cuantificación de los antígenos por inmunoanálisis

Los métodos inmunológicos empleados para cuantificar la concentración de los antígenos ofrecen una sensibilidad y una especificidad exquisitas, y se han convertido en unas técnicas corrientes dentro de sus aplicaciones clínicas y de investigación. Todos los modernos métodos inmunohistoquímicos de cuantificación están basados en la obtención de un antígeno o un anticuerpo puro cuya cantidad pueda medirse

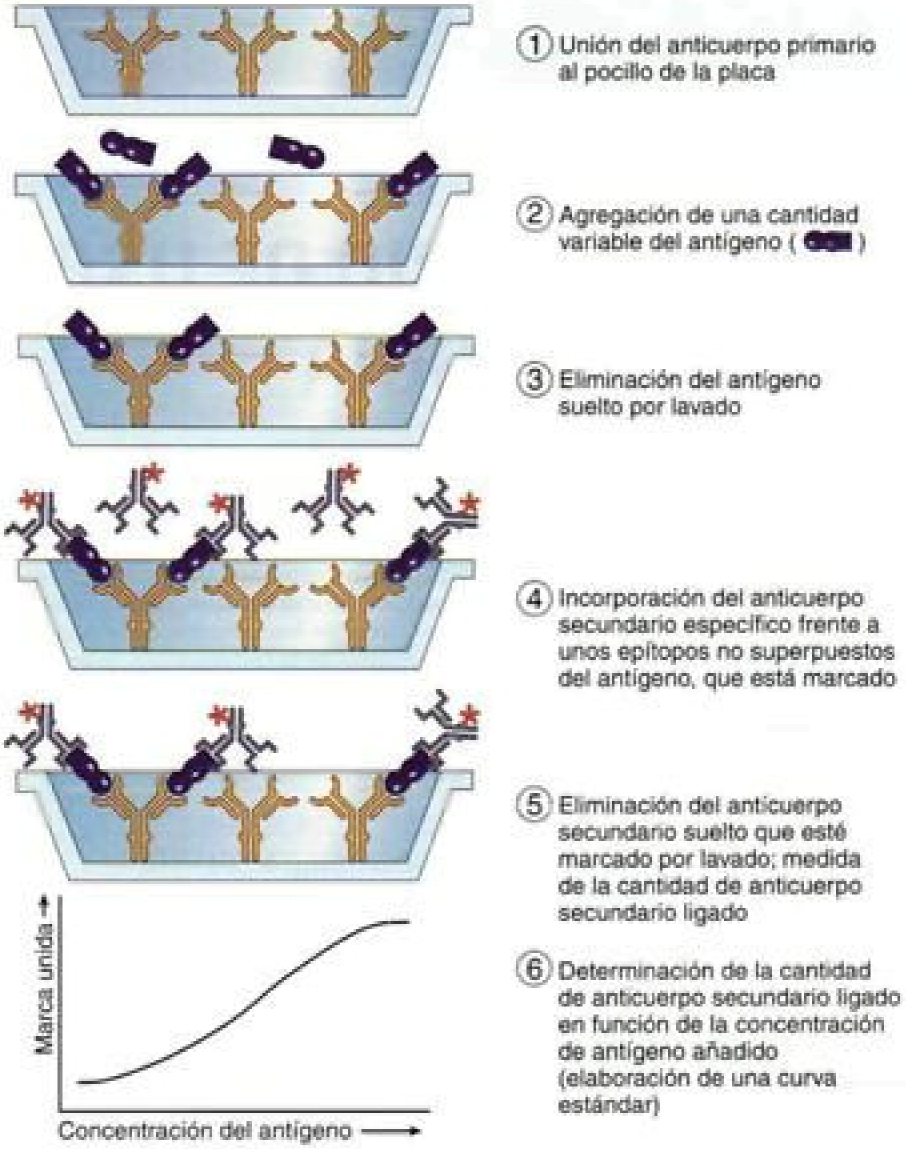

① Unión del anticuerpo primario al pocillo de la placa
② Agregación de una cantidad variable del antígeno ( )
③ Eliminación del antígeno suelto por lavado
④ Incorporación del anticuerpo secundario específico frente a unos epítopos no superpuestos del antígeno, que está marcado
⑤ Eliminación del anticuerpo secundario suelto que esté marcado por lavado; medida de la cantidad de anticuerpo secundario ligado
⑥ Determinación de la cantidad de anticuerpo secundario ligado en función de la concentración de antígeno añadido (elaboración de una curva estándar)
Marca unida →
Concentración del antígeno →

FIGURA A-1 Enzimoinmunoanálisis de absorción o radioinmunoanálisis en sándwich. Se emplea una cantidad fija de un anticuerpo inmovilizado para capturar un antígeno. La unión de un segundo anticuerpo marcado que reconoce un determinante no superpuesto en el antígeno crecerá a medida que asciende la concentración antigénica y, por tanto, permite cuantificar el antígeno.

a través de una molécula indicadora. Cuando esta molécula se marca con un radioisótopo, tal como realizaron por vez primera Rosalyn Yalow y su equipo, su presencia puede cuantificarse por medio de instrumentos que detecten los fenómenos de desintegración radioactiva; la prueba se denomina **radioinmunoanálisis (RIA)**. Si la molécula indicadora está vinculada a una enzima por un enlace covalente, puede cuantificarse con un espectrofotómetro mediante la determinación de la velocidad con la que esta enzima transforma una sustancia transparente en un producto coloreado; esta valoración recibe el nombre de **enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA)**. Existen diversas variaciones del RIA y el ELISA, pero la versión utilizada con mayor frecuencia es la determinación en sándwich (figura A-1). El análisis en sándwich recurre a dos anticuerpos diferentes que sean reactivos frente a epítopos distintos del antígeno cuya concentración pretende determinarse. Para ello, se une una cantidad fija de un anticuerpo a una serie de soportes sólidos en paralelo, como micropocillos de plástico. Sobre estos micropocillos se añaden las soluciones exploradas que contienen antígenos a una concentración desconocida o una serie de soluciones estándar con antígenos a una concentración conocida, y se deja que se produzca su unión. Los antígenos que no hayan quedado ligados se retiran mediante lavados, y se procede a añadir el segundo anticuerpo, que lleva asociada una enzima o que está radiomarcado. El antígeno actúa como un puente, de manera que cuanto mayor sea su presencia en las soluciones exploradas o estándar, se unirá una cantidad más grande del anticuerpo secundario ligado a enzimas o radiomarcado. Los resultados obtenidos con las soluciones estándar se emplean para elaborar la curva de unión del anticuerpo secundario en función de la concentración antigénica, a partir de la cual pueden deducirse las concentraciones del antígeno presentes en las soluciones exploradas. Cuando esta prueba se lleva a cabo con dos anticuerpos monoclonales, un aspecto fundamental es que estos anticuerpos identifiquen determinantes que no se encuentren superpuestos en la molécula del antígeno; si no, el anticuerpo secundario no consigue unirse.

Existe una variante clínica importante de los análisis de inmunofijación, que permite explorar las muestras extraídas de los pacientes buscando la presencia de anticuerpos que sean específicos para un antígeno microbiano como indicadores de infección (p. ej., anticuerpos reactivos frente a proteínas pertenecientes al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o al de la hepatitis B). En este caso, se añade una cantidad saturadora de antígeno con objeto de reproducir los pocillos que contienen anticuerpos ligados a la placa, o se fija directamente el propio antígeno a esta placa, y a continuación se procede a su unión en el suero del paciente a unas diluciones sucesivas. La cantidad de anticuerpo del paciente fijada al antígeno inmovilizado se determina mediante el uso de un segundo anticuerpo contra las inmunoglobulinas (Ig) huma*nas, que va ligado a enzimas o está radiomarcado.*

Purificación e identificación de proteínas

Los anticuerpos pueden utilizarse para purificar proteínas a partir de una solución o para identificarlas y caracterizarlas. Dos de los métodos empleados a menudo para purificar proteínas son la inmunoprecipitación y la cromatografía por afinidad. La inmunotransferencia es una técnica muy difundida para determinar la presencia de una proteína en una muestra biológica y su tamaño.

Inmunoprecipitación y cromatografía por afinidad

*La inmunoprecipitación es una técnica que emplea un anti*cuerpo específico frente a un antígeno proteínico contenido en una mezcla de proteínas con el fin de aislar su presencia de la mezcla (figura A-2A). Mediante los procedimientos más modernos, el anticuerpo se fija a una partícula en fase sólida (p. ej., una microesfera de agarosa) por acoplamiento quími-

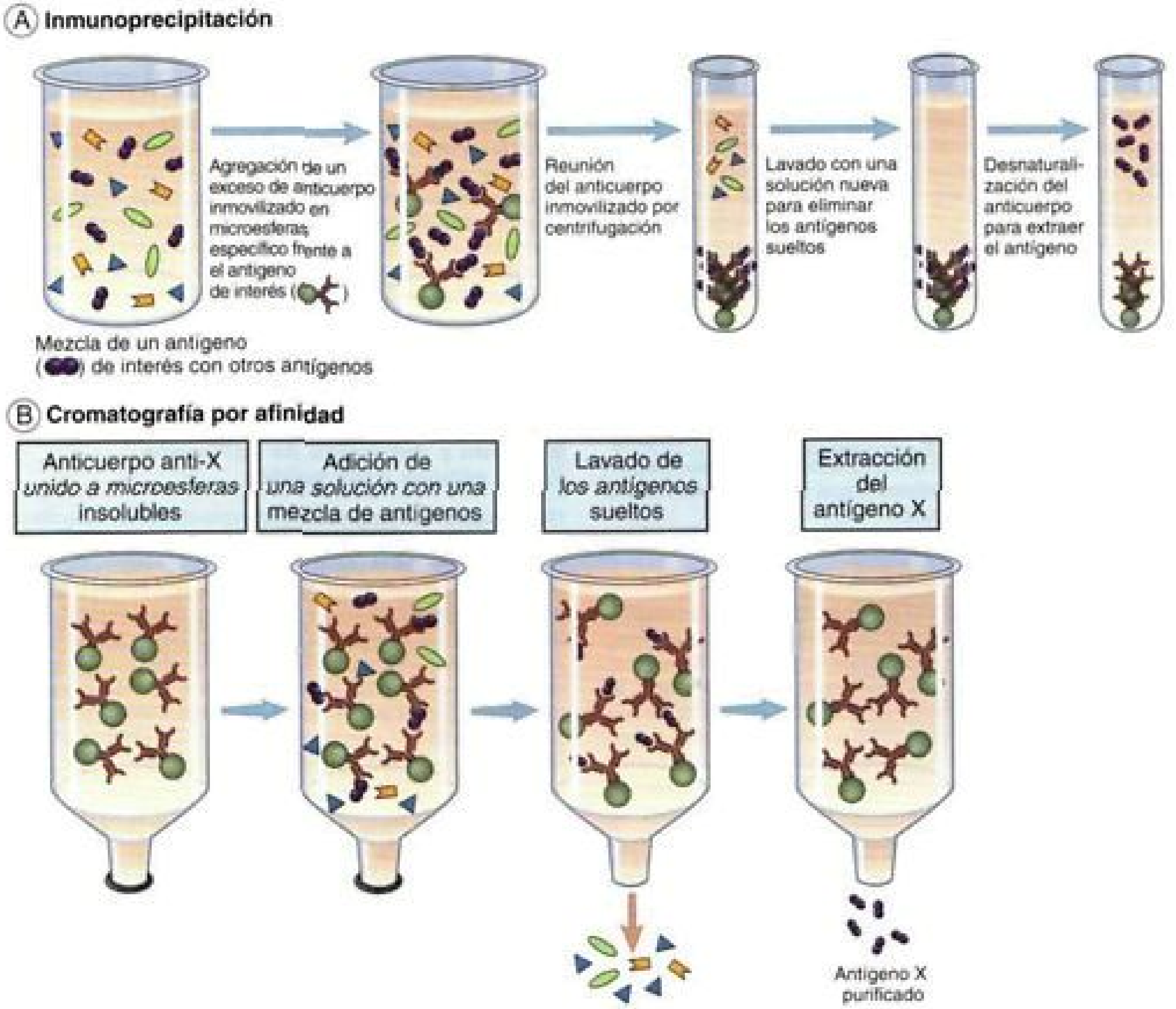

A Inmunoprecipitación
Agregación de un exceso de anticuerpo inmovilizado en microesferas, específico frente a el antígeno de interés ( )
Reunión del anticuerpo inmovilizado por centrifugación
Lavado con una solución nueva para eliminar los antígenos sueltos
Desnaturalización del anticuerpo para extraer el antígeno
Mezcla de un antígeno ( ) de interés con otros antígenos
B Cromatografía por afinidad
Anticuerpo anti-X unido a microesferas insolubles
Adición de una solución con una mezcla de antígenos
Lavado de los antígenos sueltos
Extracción del antígeno X
Antígeno X purificado

FIGURA A-2 **Aislamiento de un antígeno por inmunoprecipitación o cromatografía por afinidad. A.** Puede purificarse un antígeno concreto a partir de una mezcla de antígenos presente en el suero o en otras soluciones mediante la agregación de anticuerpos específicos frente a ese antígeno, que vayan ligados a microesferas insolubles. A continuación, los antígenos sueltos se lavan, y se recupera el antígeno buscado modificando el pH o la fuerza iónica de la solución, de modo que disminuya la afinidad de la unión antígeno-anticuerpo. La inmunoprecipitación puede emplearse como un medio de purificación, de cuantificación o de identificación de un antígeno. Muchas veces se analizan los antígenos purificados por inmunoprecipitación mediante electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico. **B.** La cromatografía por afinidad está basada en el mismo principio que la inmunoprecipitación, excepto que el anticuerpo va fijado a una matriz o a unas microesferas insolubles, normalmente en una columna. Este método se emplea a menudo para aislar antígenos solubles (en la imagen) o anticuerpos específicos de un antígeno inmovilizado.

co directo o de forma indirecta. El acoplamiento indirecto puede lograrse a través de la unión de un antianticuerpo, como los anticuerpos frente a Ig de ratón procedentes de conejo, o por medio de alguna otra proteína con una afinidad específica por la porción Fc de las moléculas de Ig, como la proteína A o la proteína G de las bacterias estafilocócicas. Después de incubar las microesferas cubiertas de anticuerpo con la solución que lleve el antígeno, las moléculas sueltas se separan por lavado del complejo microesfera-anticuerpo-antígeno. A continuación, el antígeno específico se libera (eluye) del anticuerpo, modificando el pH o mediante otras condiciones de disolución que reduzcan la afinidad de unión. Después, el antígeno purificado puede analizarse por técnicas químicas ordinarias. Por otra parte, también puede purificarse una pequeña cantidad de proteína radiomarcada y deducir las características de la macromolécula a partir del comportamiento del marcado radioactivo al aplicar técnicas de separación analítica, como la electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) o el enfoque isoeléctrico.

La cromatografía por afinidad, igual que la inmunoprecipitación, emplea anticuerpos unidos a un soporte insoluble para eliminar y purificar así los antígenos de una solución (figura A-2B). Los anticuerpos específicos frente al antígeno buscado se fijan a un soporte sólido, como las microesferas de agarosa alojadas en una columna, por acoplamiento directo o por métodos indirectos, tal como se describe al hablar de la inmunoprecipitación. Se hace pasar una mezcla compleja de los antígenos a través de las microesferas para permitir la unión del antígeno reconocido por el anticuerpo. Las moléculas sueltas se lavan, y el antígeno ligado se extrae modificando el pH o llevando a cabo una exposición a productos químicos que rompan los puentes antígeno-anticuerpo. Este mismo método puede usarse para purificar anticuerpos a partir de los sobrenadantes de cultivo o de líquidos naturales, como el suero, mediante la fijación primero del antígeno a las microesferas y pasando a su través los sobrenadantes o el suero.

Inmunotransferencia

La inmunotransferencia *(Western blot)* (figura A-3) se emplea para determinar la cantidad relativa de una proteína en el interior de una mezcla que contenga varias o que lleve otras moléculas, así como su peso molecular. En primer lugar, la mezcla se somete a su separación analítica, clásicamente por SDS-PAGE, de modo que las diversas proteínas ocupen su posición final en el gel según el tamaño de sus moléculas. A continuación, se transporta todo el conjunto de las proteínas separadas desde el gel de poliacrilamida utilizado con este fin hasta una membrana de soporte por un proceso de acción capilar (transferencia) o por electroforesis, de manera que la membrana adquiera una réplica de la batería de macromoléculas presentes en el gel que se han aislado. Durante el proceso de transferencia, el SDS queda desplazado de la proteína, y los determinantes antigénicos originales suelen recuperarse con el repliegue de la proteína. Después, ya puede detectarse la posición del antígeno proteínico sobre la membrana mediante la unión del anticuerpo específico frente a esa proteína tras haberlo marcado, lo que aporta información sobre el tamaño y la cantidad del antígeno. Si se emplean sondas de anticuerpos radiomarcadas, las proteínas obtenidas se visualizan mediante la exposición autorradiográfica de una película. En una época más reciente, las sondas de anticuerpos se marcan con enzimas que generan señales quimioluminiscentes y dejan una imagen en la película fotográfica. La sensibilidad y la especificidad de esta técnica pueden incrementarse si se parte de unas proteínas inmunoprecipitadas en vez de las mezclas proteínicas sin elaborar. Esta técnica secuencial resulta especialmente útil para detectar las interacciones entre las proteínas. Por ejemplo, la asociación física de dos proteínas diferentes en la membrana de un linfocito puede comprobarse recurriendo a la inmunoprecipitación de un extracto de membrana con el uso de un anticuerpo específico frente a una de las proteínas y a la exploración por inmunotransferencia del inmunoprecipitado resultante mediante otro anticuerpo marcado que esta vez sea específico para la segunda proteína después de su posible coinmunoprecipitación con la primera. Habitualmente se emplea una variación de la técnica de inmunotransferencia para detectar la presencia de anticuerpos anti-VIH en el suero de los pacientes. En este caso, mediante la SDS-PAGE se separa una mezcla definida de proteínas del VIH, que se transfiere a una membrana, y esta última se incuba con diluciones del suero explorado. A continuación, se examina el resultado con un segundo anticuerpo marcado contra las Ig humanas que sirve para detectar la presencia de anticuerpos específicos frente al VIH en el suero y unidos a las proteínas del virus.

La técnica de transferencia proteínica desde un gel a una membrana recibe el nombre de método Western por un juego de palabras entre los bioquímicos. Southern es el apellido del primer científico que transfirió el ADN desde un gel de separación hasta una membrana, procedimiento llamado desde entonces método de Southern. Por analogía, el término Northern se aplicó a la técnica de transferencia del ARN desde un gel hasta una membrana y Western a la transferencia de proteínas.

Marcado y detección de antígenos en las células y los tejidos

Habitualmente se emplean anticuerpos que sean específicos frente a los antígenos expresados o contenidos en un tipo celular concreto con el objetivo de identificar estas células en los tejidos o en las suspensiones celulares, y de separarlas a partir de las poblaciones mixtas. En la ejecución de estos métodos, el anticuerpo puede radiomarcarse, ligarse a una enzima o, más a menudo, marcarse con fluorescencia, y a continuación se aplica un sistema de detección capaz de identificar el anticuerpo unido. También pueden utilizarse anticuerpos fijados a las microesferas magnéticas para aislar físicamente las células que expresan un antígeno específico.

Citometría de flujo y clasificación celular activada por fluorescencia

Muchas veces puede determinarse la estirpe tisular, la etapa madurativa o el estado de activación que presenta una célula analizando la expresión de diferentes moléculas en su superficie o en su interior. Esta técnica con frecuencia se lleva a cabo tiñendo la célula mediante unas sondas marcadas con fluorescencia que sean específicas frente a aquellas moléculas, y midiendo después la cantidad de fluorescencia emitida por la célula (figura A-4). El citómetro de flujo es un instrumento especializado capaz de detectar la fluorescencia procedente de células sueltas en suspensión y determinar así el número de ellas que expresan la molécula a la que se encuentra unida la sonda fluorescente. Las suspensiones celulares se incuban con sondas que llevan marcadores fluo-

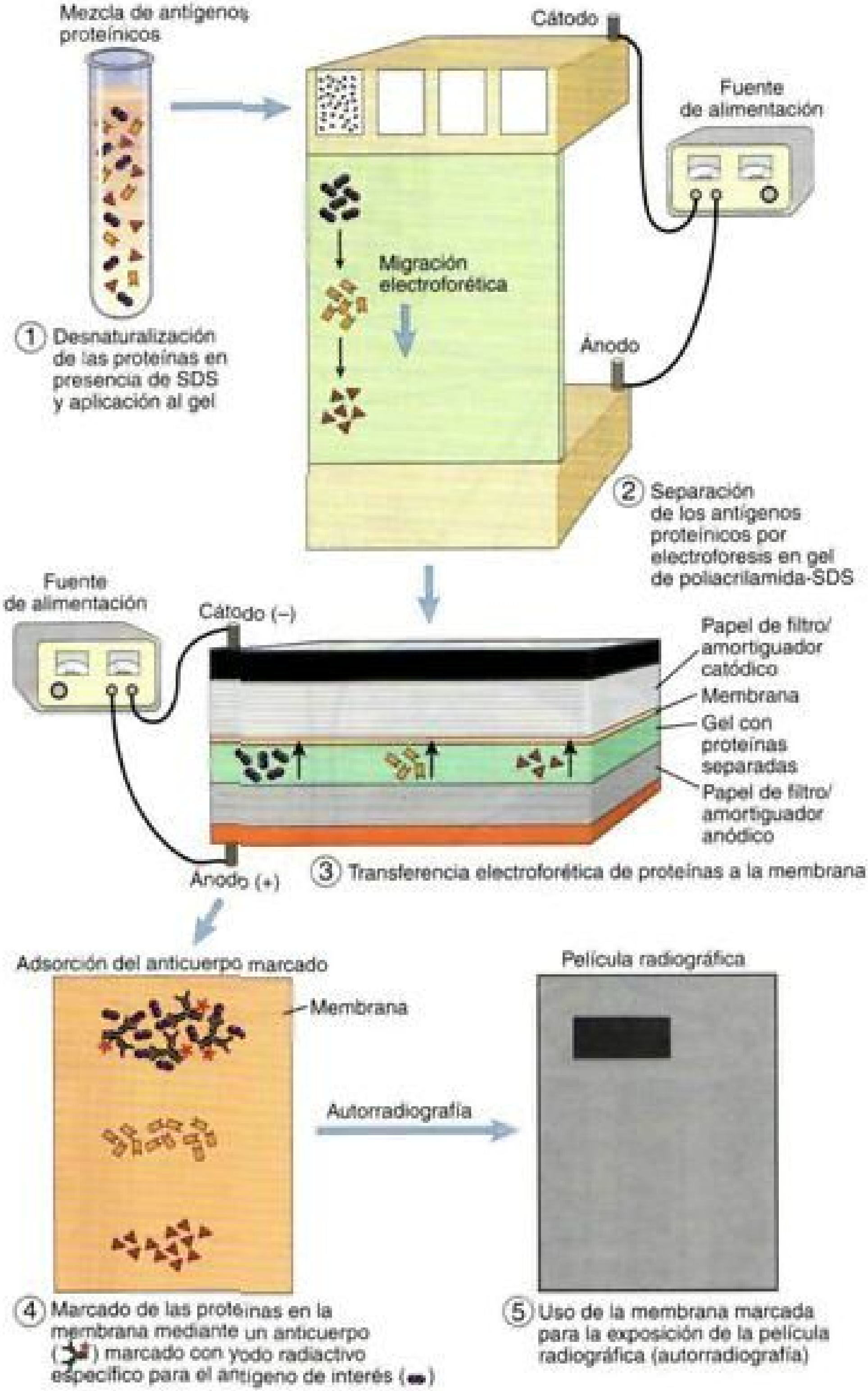

Mezcla de antígenos proteínicos
① Desnaturalización de las proteínas en presencia de SDS y aplicación al gel
Cátodo
Fuente de alimentación
Migración electroforética
Ánodo
② Separación de los antígenos proteínicos por electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS
Fuente de alimentación
Cátodo (–)
Papel de filtro/amortiguador catódico
Membrana
Gel con proteínas separadas
Papel de filtro/amortiguador anódico
Ánodo (+)
③ Transferencia electroforética de proteínas a la membrana
Adsorción del anticuerpo marcado
Membrana
Autorradiografía
Película radiográfica
④ Marcado de las proteínas en la membrana mediante un anticuerpo ( ) marcado con yodo radiactivo específico para el antígeno de interés ( )
⑤ Uso de la membrana marcada para la exposición de la película radiográfica (autorradiografía)

FIGURA A-3 Caracterización de los antígenos por inmunotransferencia. Los antígenos proteínicos, separados por electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico (SDS) y trasladados a una membrana, pueden marcarse con anticuerpos radioactivos o acoplados a enzimas (no representado en la figura). El análisis de un antígeno por inmunotransferencia aporta una información semejante a la obtenida por inmunoprecipitación, seguida de electroforesis en gel de poliacrilamida. Algunos anticuerpos no funcionan más que en una de estas dos técnicas.

rescentes, y se mide la cantidad ligada por cada célula integrante de la población después de pasarlas de una en una a través de un fluorímetro provisto de un haz incidente generado por el láser. Las proporciones relativas de una molécula concreta en las diversas poblaciones celulares pueden compararse entre sí mediante la tinción de cada una con la misma sonda y la determinación del grado de fluorescencia emitido. Para preparar los análisis citométricos de flujo, las suspensiones celulares se tiñen con las sondas fluorescentes elegidas. Lo más habitual es que estas sondas sean anticuerpos específicos frente a una molécula de la superficie celular, y estén marcados con fluorocromos. Si no, las moléculas citoplásmicas también pueden teñirse debido a la permeabilización transitoria de las células, lo que ofrece las condiciones adecuadas para que los anticuerpos marcados atraviesen la membrana plasmática. Aparte de los anticuerpos,

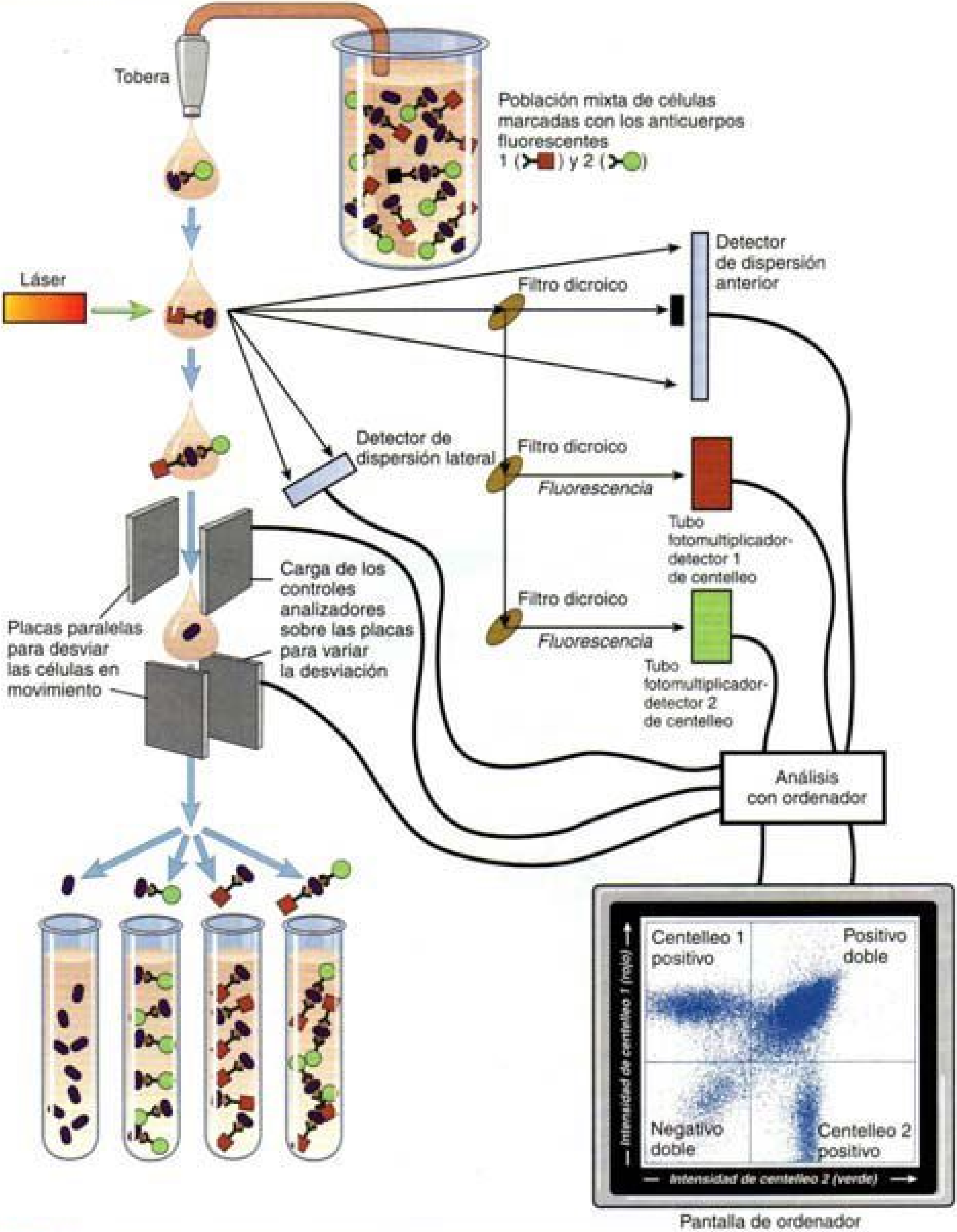

Tobera
Población mixta de células marcadas con los anticuerpos fluorescentes 1 (>-■) y 2 (>-●)
Láser
Detector de dispersión anterior
Filtro dicroico
Detector de dispersión lateral
Filtro dicroico
Fluorescencia
Tubo fotomultiplicador-detector 1 de centelleo
Filtro dicroico
Fluorescencia
Tubo fotomultiplicador-detector 2 de centelleo
Carga de los controles analizadores sobre las placas para variar la desviación
Placas paralelas para desviar las células en movimiento
Análisis con ordenador
Centelleo 1 positivo
Positivo doble
Negativo doble
Centelleo 2 positivo
Intensidad de centelleo 1 (rojo)
Intensidad de centelleo 2 (verde)
Pantalla de ordenador

FIGURA A-4 Principio de la citometría de flujo y de la clasificación celular activada por fluorescencia. El haz de láser incidente tiene una longitud de onda señalada, y se analiza la dispersión hacia adelante y lateral de la luz que sale de la muestra, así como la luz fluorescente de dos longitudes de onda como mínimo, que depende del marcado por los fluorocromos ligados a los anticuerpos. La separación representada aquí está basada en dos marcadores antigénicos (clasificación bicromática). Los instrumentos modernos pueden analizar y separar poblaciones celulares sin problemas con tres sondas de color diferentes o más.

con la citometría de flujo pueden detectarse diversos indicadores fluorescentes que manifiestan las concentraciones iónicas en el citoplasma y el potencial de oxidorreducción. Los estudios del ciclo celular pueden llevarse a cabo mediante los análisis por citometría de flujo de las células teñidas con sondas fluorescentes unidas al ADN, como el yoduro de propidio. El uso de sondas fluorescentes, como Annexin V, también sirve para identificar las células en apoptosis, por su unión a los fosfolípidos cuya exposición sea anormal debido al proceso de destrucción en las células. Los citómetros de flujo modernos son capaces de detectar sin problemas un mínimo de tres señales fluorescentes de diversos colores, cada una vinculada a un anticuerpo o a otra sonda diferente. Esta técnica permite analizar simultáneamente la expresión de muchas combinaciones de moléculas distintas por parte de una célula. Además de detectar las señales fluorescentes, los citómetros de flujo también miden las propiedades de dispersión hacia adelante y hacia los lados de la luz procedente de las células, lo que manifiesta su tamaño y su complejidad interna, respectivamente. Esta información suele utilizarse para distinguir los diversos tipos celulares. Por ejemplo, en comparación con los linfocitos, los neutrófilos dan lugar a una dispersión lateral mayor debido a sus gránulos citoplásmicos, y los monocitos provocan una dispersión mayor hacia adelante debido a su tamaño.

Purificación de las células

Un clasificador celular activado por fluorescencia (CCAF) constituye una adaptación del citómetro de flujo que permite separar las poblaciones celulares según la sonda fluorescente a la que se unan y la cantidad en la que lo hagan. Esta técnica se lleva a cabo mediante la desviación diferencial de las células sometidas a unos campos electromagnéticos cuya potencia y dirección varíen en función de la intensidad medida de la señal fluorescente (véase figura A-4). Las células pueden marcarse con anticuerpos que hayan incorporado la fluorescencia *ex vivo*, o, en el caso de los estudios con animales de experimentación, el marcaje puede efectuarse *in vivo* mediante la expresión de transgenes que codifiquen proteínas fluorescentes, como la proteína fluorescente verde (PFV). (La tecnología transgénica se describe más adelante en este mismo apéndice.)

Otra técnica de uso habitual para purificar las células dotadas de un fenotipo especial está basada en los anticuerpos ligados a microesferas magnéticas. Estos «reactivos inmunomagnéticos» se unirán a determinadas células, según la especificidad del anticuerpo empleado, y a continuación pueden extraerse de la suspensión aquellas células ligadas por medio de un potente imán.

Inmunofluorescencia e inmunohistoquímica

Los anticuerpos pueden emplearse para identificar la distribución anatómica de un antígeno en el interior de un tejido o de los compartimentos celulares. Para ello, se incuba el tejido o la célula con un anticuerpo marcado con un fluorocromo o una enzima, y la posición que ocupe el marcado, determinada con el microscopio adecuado, sirve para deducir la ubicación del antígeno. En la versión primitiva de este método, llamada inmunofluorescencia, el anticuerpo se marcaba con un colorante fluorescente y se le dejaba unirse a una monocapa de células o a un corte del tejido en congelación. Las células o los tejidos teñidos se examinaban con un microscopio de fluorescencia para localizar el anticuerpo. A pesar de su sensibilidad, el microscopio de fluorescencia no constituye la herramienta ideal para identificar con detalle las estructuras de una célula o de un tejido debido a su cociente tan bajo entre la señal y el fondo. Este problema ha quedado superado con la llegada de las nuevas técnicas, como la microscopia confocal, que emplea la tecnología del corte óptico para filtrar la luz fluorescente desenfocada, y la microscopia bifotónica, que impide su formación. La otra posibilidad consiste en combinar los anticuerpos con enzimas capaces de convertir un sustrato incoloro en una sustancia insoluble coloreada que precipite en la posición ocupada por la enzima. A continuación, basta con utilizar un microscopio óptico corriente para localizar el anticuerpo en la célula o en el tejido teñido. La variante más difundida de este método recurre a la enzima peroxidasa de rábano, y el método suele citarse como técnica de la inmunoperoxidasa. Otra enzima de uso frecuente es la fosfatasa alcalina. Existen diversos anticuerpos acoplados a distintas enzimas cuyo uso conjunto sirve para obtener una localización bicromática simultánea de diferentes antígenos. En otras variaciones de este método, el anticuerpo puede asociarse a una sonda electrodensa como el oro coloidal, y determinarse su ubicación a escala subcelular por medio de un microscopio electrónico, técnica denominada microscopia inmunoelectrónica. También se han aplicado partículas de oro de tamaños diferentes para localizar a la vez distintos antígenos a nivel ultraestructural.

En todos los métodos inmunomicroscópicos, las señales pueden realzarse mediante el empleo de las técnicas en sándwich. Por ejemplo, en vez de unirla a un anticuerpo específico de ratón dirigido contra el antígeno de interés, la peroxidasa de rábano puede ligarse a un segundo antianticuerpo (p. ej., el anticuerpo de conejo contra la Ig de ratón) que sirve para fijarla al primer anticuerpo sin marcar. Cuando el marcado se une directamente al anticuerpo primario específico, el método recibe el nombre de directo; cuando lo hace a un anticuerpo secundario o hasta terciario, el método pasa a ser indirecto. Algunas veces, en los métodos indirectos pueden utilizarse otras moléculas aparte de los anticuerpos. Por ejemplo, tanto la proteína estafilocócica A, que se une a la IgG, como la avidina, que lo hace a los anticuerpos primarios marcados con biotina, se prestan a su combinación con los fluorocromos o con las enzimas.

Medida de las interacciones antígeno-anticuerpo

En numerosas circunstancias, importa conocer la afinidad de un anticuerpo por un antígeno. Por ejemplo, la utilidad de un anticuerpo monoclonal como reactivo experimental o terapéutico depende de este aspecto. La afinidad de un anticuerpo hacia su antígeno puede medirse directamente en el caso de los antígenos pequeños (p. ej., haptenos) por un método denominado **diálisis de equilibrio** (figura A-5). En este procedimiento, la solución portadora del anticuerpo queda confinada dentro de una membrana «semipermeable» de celulosa porosa y sumergida en otra solución que contiene el antígeno. (En este contexto, semipermeable significa que las moléculas pequeñas, como el antígeno, pueden atravesar los poros de la membrana con libertad, pero que las macromoléculas, como el anticuerpo, no.) Si dentro del compartimento envuelto por la membrana no hay nada de anticuerpo, el antígeno presente en la solución que lo baña entra hasta que la concentración de su interior coincida exactamente con la que hay en el exte-

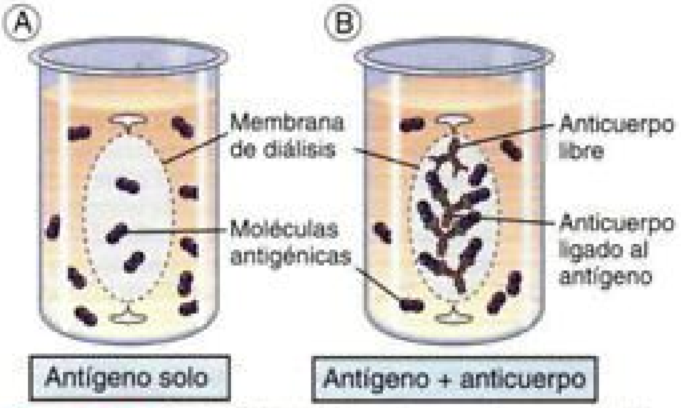


FIGURA A-5 Análisis de la unión antígeno-anticuerpo por diálisis de equilibrio. En presencia del anticuerpo **(B)**, la cantidad de antígeno contenido en el interior de la membrana de diálisis crece en comparación con lo que sucede cuando falta **(A)**. Tal como se describe en el texto, esta diferencia, ocasionada por la unión del anticuerpo al antígeno, puede emplearse para medir la afinidad del anticuerpo hacia él. Este experimento sólo puede llevarse a cabo cuando el antígeno es una molécula pequeña (p. ej., un hapteno), capaz de atravesar con libertad la membrana de diálisis.

rior. Otra manera de contemplar el sistema señala que, en la situación de equilibrio dinámico, el antígeno entra y sale del compartimento rodeado por la membrana justo a la misma velocidad. Sin embargo, cuando el anticuerpo sí que está contenido dentro de la membrana, la cantidad neta de antígeno que hay en su interior al alcanzar el equilibrio crece al sumar aquella parte que se encuentre ligada al anticuerpo. Este fenómeno sucede porque el antígeno libre es el único que puede difundir a través de la membrana, y en el estado de equilibrio, su concentración sin unir es la que debe ser idéntica dentro y fuera de la membrana. El grado que aumente el antígeno dentro de la membrana depende de su concentración, de la concentración del anticuerpo y de la constante de disociación (K_d) que posea la interacción de su unión. Para calcular esta K_d, hay que medir las concentraciones del antígeno y del anticuerpo, por espectroscopia o por otros medios.

Un modo alternativo para determinar la K_d consiste en la obtención de las velocidades de formación y disociación de los complejos antígeno-anticuerpo. Sus valores dependen, en parte, de las concentraciones del anticuerpo y del antígeno, así como de la afinidad de la interacción. Todas las variables, excepto las concentraciones, pueden resumirse como constantes de la velocidad, y la **constante de la velocidad de asociación** (K_{on}) y la **constante de la velocidad de disociación** (K_{off}) se calculan por medios experimentales mediante la determinación de las concentraciones y las velocidades reales de asociación y de disociación, respectivamente. El cociente K_{off}/K_{on} permite anular todas las variables que no estén relacionadas con la afinidad y es exactamente igual a la constante de disociación K_d. Por tanto, la K_d puede medirse en un estado de equilibrio por la diálisis de equilibrio o calcularla a partir de las constantes de la velocidad medidas en condiciones de desequilibrio.

RATONES TRANSGÉNICOS E INACTIVACIÓN GÉNICA DIRIGIDA

Dos métodos importantes para estudiar los efectos funcionales que ejercen los productos génicos específicos *in vivo* consisten en la creación de ratones transgénicos afectados por la expresión aumentada de un gen concreto en un tejido determinado y la elaboración de ratones con genes inactivados *(knockout)*, en los que se recurre a provocar una destrucción dirigida para anular el funcionamiento de un gen particular. Ambas técnicas han recibido un uso muy difundido en el análisis de múltiples fenómenos biológicos, entre ellos la maduración, la activación y la tolerancia de los linfocitos.

Para crear los ratones transgénicos, se introducen secuencias de ADN ajenas, llamadas transgenes, en el pronúcleo de un óvulo fecundado de ratón, y el cigoto resultante se implanta en los oviductos de una hembra seudopreñada. Normalmente, si en los pronúcleos se inyectan unos cuantos cientos de copias del mismo gen, alrededor del 25% de los ratones que nacen son transgénicos. Entre 1 y 50 copias del transgén pasan a incorporarse en tándem a la altura de un punto aleatorio de rotura en un cromosoma y ulteriormente se heredan como un rasgo mendeliano simple. Dado que la integración suele suceder antes de que tenga lugar la replicación del ADN, la mayor parte de las crías transgénicas (más o menos el 75%) lleva el transgén en todas sus células, incluidas las germinativas. En la mayoría de los casos, la integración del ADN ajeno no interrumpe el funcionamiento de los genes endógenos. Asimismo, cada ratón de partida que porte el transgén es heterocigoto, y de él pueden surgir líneas homocigóticas.

El gran valor de la técnica transgénica reside en que puede utilizarse para expresar genes en tejidos concretos mediante la unión de sus secuencias codificadoras correspondientes a las secuencias reguladoras que en condiciones normales impulsan la expresión selectiva de los genes en ese tejido. Por ejemplo, los promotores y los potenciadores linfáticos pueden emplearse para hiperexpresar genes en los linfocitos, como los genes reordenados de los receptores del antígeno, y el promotor de la insulina sirve para expresar genes en las células β de los islotes pancreáticos. En muchos capítulos de este libro se mencionan ejemplos sobre la utilidad que tienen estos métodos para estudiar el sistema inmunitario. Los transgenes también pueden expresarse bajo el control de algún elemento promotor que responda a la acción de un fármaco o de una hormona, como la tetraciclina o los estrógenos. En estos casos, la transcripción del transgén queda controlada a voluntad mediante la administración del agente inductor.

Un método poderoso para obtener modelos animales de un trastorno monogénico, y el modo más definitivo de comprobar las funciones obligatorias cumplidas por un gen *in vivo*, consiste en la creación de ratones que lleven genes inactivados mediante su mutación o su ruptura dirigida. Esta técnica está basada en el fenómeno de la recombinación homóloga. Por ejemplo, si un gen exógeno se introduce en una célula por electroporación, puede integrarse al azar en el genoma celular. Sin embargo, si el gen contiene secuencias que sean homólogas a un gen endógeno, tenderá a la recombinación preferente con las secuencias endógenas y las reemplazará. Para seleccionar aquellas células que hayan experimentado una recombinación homóloga, se recurre a una estrategia de selección basada en el uso de fármacos. El fragmento del ADN homólogo que se pretende introducir en una célula se coloca en un vector que contiene un gen de resistencia a la neomicina y un gen de la timidina cinasa *(tk)* vírica como rasgos peculiares (figura A-6A). Este vector dirigido se elabora de modo que el gen de resistencia a la neomicina se agregue siempre al ADN cromosómico, pero en cambio el gen *tk* se pierda cada vez que suceda la recombinación homóloga (a diferencia de lo que pasa con su incorporación al azar). El vector se introduce en las células, que crecen en un ambiente con neomicina y ganciclovir, fármaco que al metabolizarse por la timidincinasa genera un producto letal. Las células en las que el gen quede integrado al azar serán resistentes a la neomicina, pero acabarán destruidas por el ganciclovir, mientras que las células en las que haya ocurrido una recombinación homóloga serán resistentes a ambos fármacos porque no llevarán incorporado el gen *tk*. Esta selección positiva-negativa garantiza que el gen introducido en las células supervivientes haya sufrido una recombinación homóloga con las secuencias endógenas. La presencia del ADN añadido en medio de un gen endógeno suele alterar las secuencias de codificación y suprime la expresión o el funcionamiento de ese gen. Por ende, es posible diseñar los vectores dirigidos de manera que la recombinación homóloga dé lugar a la eliminación de un exón o más en el gen endógeno.

Para generar un ratón que porte una alteración o una mutación elegida en un gen, se emplea un vector dirigido que lo perturbe antes en una estirpe de células troncales embrionarias (ES) murinas. Las células ES son pluripotenciales, derivan de embriones de ratón, y tienen la capacidad de propagarse y verse inducidas para su diferenciación en cultivo, o de incorporarse a un blastocisto de ratón, que puede implantarse en una madre seudopreñada y llevarse a término. Un aspecto reseñable en este sentido es que la descendencia de las células ES sigue un desarrollo normal hasta los tejidos maduros que expresarán los genes exógenos una vez transfectados a dichas células. Por tanto, el vector dirigido diseñado para alterar un gen concreto se introduce en las células ES, y se procede a seleccionar las colonias en las que haya acontecido la recombinación homóloga (en un cromosoma) por medio de fármacos, tal como ha quedado descrito antes (figura A-6B). La presencia de la recombinación buscada se verifica por el análisis del ADN con técnicas como la hibridación según el método de Southern o la PCR. Las células ES elegidas se inyectan en los blastocistos, que se implantan en hembras seudopreñadas. Los ratones surgidos serán una quimera con respecto a una alteración o una mutación heterocigótica, es decir, una parte de los tejidos derivarán de las células ES y otra parte del resto del blastocisto normal. Las células germinativas también suelen ser quimeras, pero como son haploides, tan sólo algunas de ellas van a contener la copia cromosómica con el gen alterado (mutado). Si los ratones que constituyen una quimera se cruzan con animales normales (sin ninguna alteración génica) y los espermatozoides o los óvulos que lleven el cromosoma con la mutación se fusionan a su pareja intacta, todas las células de la prole derivadas de dicho cigoto serán heterocigóticas para la mutación (lo que se denomina transmisión por la línea germinal). Estos ratones heterocigóticos pueden aparearse entre sí y producir animales que van a ser homocigóticos con respecto a la mutación según una frecuencia previsible por segregación mendeliana simple. Dichos ratones con genes inactivados carecen de la expresión del gen elegido.

La recombinación homóloga también puede emplearse para sustituir una secuencia génica normal por otro gen, lo que crea una cepa de ratones con un gen extra *(knock-in)*. En cierto sentido, los ratones con genes extra portan un transgén en un lugar preciso del genoma y no en un punto aleatorio, como ocurre con los ratones transgénicos tradicionales. Esta estrategia se emplea siempre que convenga someter la expresión del transgén a su regulación por determinadas secuencias del ADN endógeno, como una región promotora o potenciadora concreta. En este caso, el vector dirigido contiene un gen exógeno que codifica el producto deseado, así como secuencias homólogas a un gen endógeno que son necesarias para seleccionar el lugar de la recombinación.

Aunque la estrategia tradicional de selección dirigida de genes ha resultado de gran utilidad para la investigación inmunológica, este planteamiento presenta algunos inconvenientes que son importantes en potencia. En primer lugar,

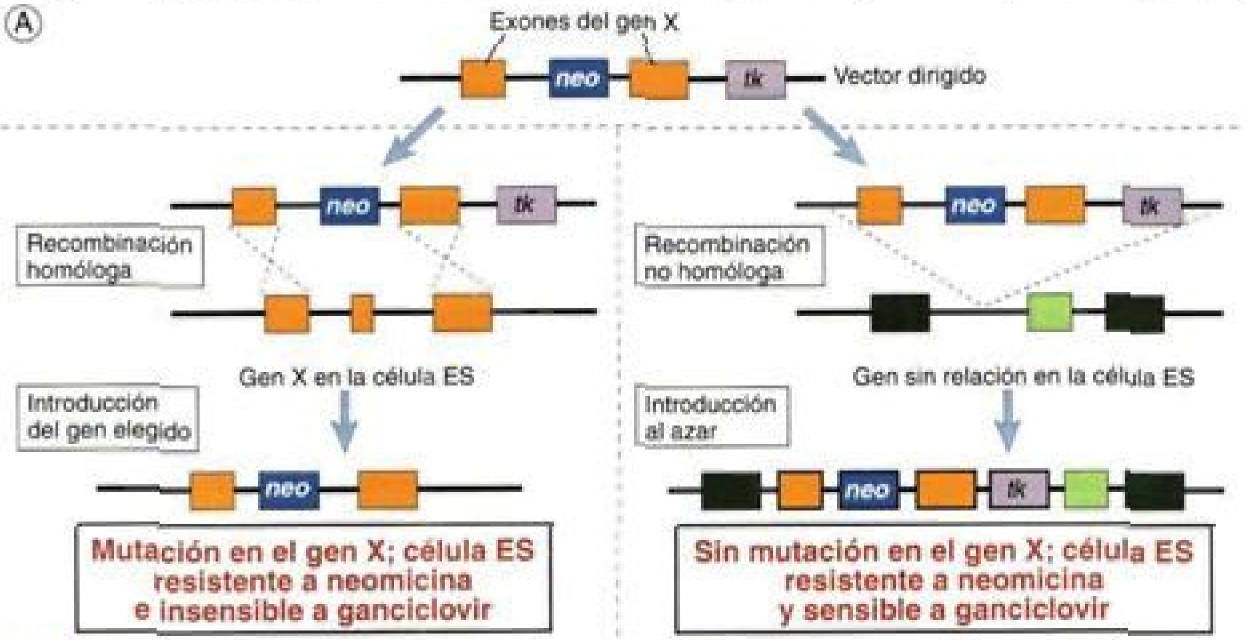

A
Exones del gen X
neo
tk
Vector dirigido
neo
tk
Recombinación homóloga
Gen X en la célula ES
Introducción del gen elegido
neo
Mutación en el gen X; célula ES resistente a neomicina e insensible a ganciclovir
neo
tk
Recombinación no homóloga
Gen sin relación en la célula ES
Introducción al azar
neo
tk
Sin mutación en el gen X; célula ES resistente a neomicina y sensible a ganciclovir

FIGURA A-6 Generación de la inactivación génica. A. La alteración del gen X en una célula troncal embrionaria (ES) se lleva a cabo por recombinación homóloga. Después se efectúa la transfección de una población de células ES con un vector dirigido que contiene secuencias homólogas a dos exones del gen X que flanquean un gen de resistencia a la neomicina *(neo)*. El gen *neo* sustituye o altera uno de los exones del gen X en la recombinación homóloga. El gen de la timidina cinasa *(tk)* presente en el vector se introducirá en el genoma sólo si sucede una recombinación aleatoria no homóloga.

(Continúa)

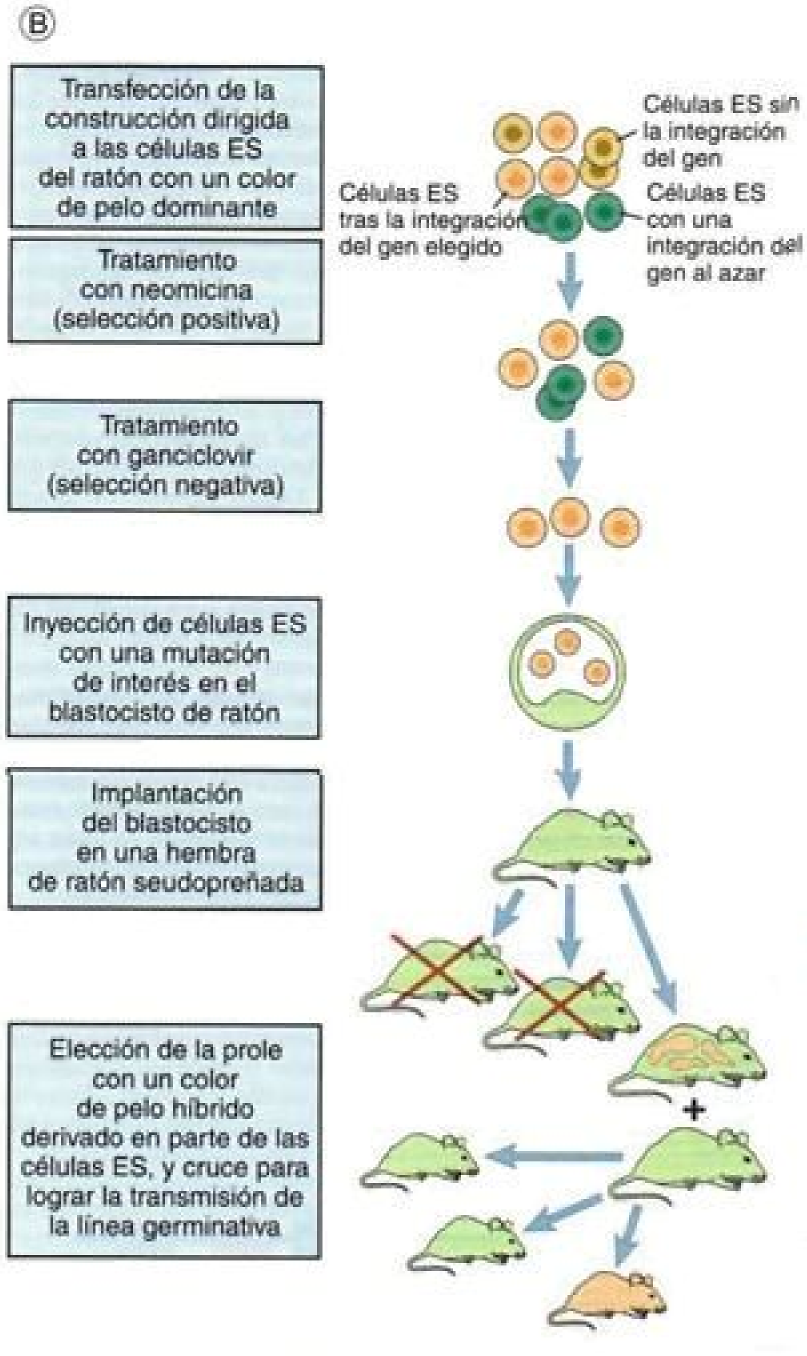

B
Transfección de la construcción dirigida a las células ES del ratón con un color de pelo dominante
Células ES sin la integración del gen
Células ES tras la integración del gen elegido
Células ES con una integración del gen al azar
Tratamiento con neomicina (selección positiva)
Tratamiento con ganciclovir (selección negativa)
Inyección de células ES con una mutación de interés en el blastocisto de ratón
Implantación del blastocisto en una hembra de ratón seudopreñada
Elección de la prole con un color de pelo híbrido derivado en parte de las células ES, y cruce para lograr la transmisión de la línea germinativa
+

FIGURA A-6 *(cont.)* **B.** Se seleccionan las células ES sometidas a su transfección por el vector dirigido mediante la aplicación de neomicina y ganciclovir, de manera que sólo sobrevivan aquellas células en las que se haya realizado la integración elegida (recombinación homóloga). A continuación, estas células se inyectan en un blastocisto, que después se implanta en el útero de una hembra seudopreñada. Así se formará un ratón que es una quimera, en la que parte de sus tejidos derivan de la célula ES portadora de la mutación de interés en el gen X. Estos ratones híbridos se identifican por el color mixto de su pelo, que reúne el de la cepa de la que proceden las células ES y el de la cepa de la que procede el blastocisto. Si la mutación está presente en las células germinativas, puede propagarse a través de sus cruces sucesivos.

la mutación de un gen durante el desarrollo puede compensarse por la expresión alterada de otros productos génicos y, por tanto, verse oscurecido el funcionamiento del gen seleccionado. En segundo lugar, en un ratón con genes inactivados por métodos tradicionales, no es posible valorar con facilidad la trascendencia de un gen en un solo tejido o en un solo momento durante el desarrollo. En tercer lugar, en el genoma del animal queda introducido de forma permanente un gen marcador de selección funcional, como el gen de resistencia a la neomicina, y esta alteración puede ocasionar unos resultados imprevisibles sobre su fenotipo. Un perfeccionamiento importante en la tecnología de la inactivación génica que es capaz de superar muchas de estas desventajas le saca partido al sistema de recombinación Cre/*loxP* derivado de los bacteriófagos. La enzima Cre es una recombinasa del ADN que reconoce un motivo presente en una secuencia de 34 pb llamado *loxP*, e interviene en la eliminación de los segmentos génicos flanqueados por dos lugares *loxP* que tengan la misma orientación. Para generar ratones con genes marcados por *loxP*, se elabora un vector dirigido con un lugar *loxP* flanqueando al gen de resistencia a la neomicina por un extremo y un segundo lugar *loxP* que flanquee las secuencias homólogas a la diana por el otro. Tras efectuar la transfección de estos vectores en las células ES, se generan los ratones portadores del gen elegido que vaya flanqueado por el *loxP* pero aún siga siendo funcional según la descripción facilitada para los ratones con genes inactivados corrientes. A continuación, la cepa portadora del gen elegido flanqueado por *loxP* se cruza con una segunda cepa de ratones que lleven el transgén *cre*. En la prole obtenida, la expresión de la recombinasa Cre participará en la supresión del gen de interés. Así, se eliminarán las secuencias génicas normales y el gen de resistencia a la neomicina. Hay que destacar que la expresión del gen *cre* y, por tanto la supresión del gen elegido, pueden quedar restringidas a ciertos tejidos o a unos momentos especificados si se utilizan las construcciones del transgén *cre* con diversos promotores. Por ejemplo, la eliminación selectiva de un gen puede realizarse únicamente en los linfocitos T cooperadores recurriendo a un ratón transgénico *cre* en el que un promotor CD4 movilice *cre*. Otra posibilidad consiste en utilizar un promotor inducible por esteroides, de manera que la expresión de Cre y la supresión génica ulterior sólo sucedan en los ratones después de recibir una dosis de dexametasona. Se han ideado otras muchas variaciones de esta técnica con el fin de crear mutantes condicionales. La tecnología del Cre/*loxP* también puede utilizarse para generar ratones con genes extra. En este caso, los lugares del *loxP* se sitúan en el vector dirigido flanqueando el gen de resistencia a la neomicina y las secuencias homólogas, pero no las secuencias génicas de sustitución (extra). Por tanto, después de la supresión a través del *cre*, el gen exógeno permanece en el genoma ocupando el lugar elegido.

MÉTODOS PARA ESTUDIAR LAS RESPUESTAS DE LOS LINFOCITOS T

Nuestros conocimientos actuales sobre los fenómenos celulares que suceden durante la activación de los linfocitos T están basados en toda una serie de técnicas experimentales que provocan este fenómeno en distintas poblaciones de estas células a partir de estímulos concretos, y miden sus respuestas funcionales. Los experimentos *in vitro* han facilitado una gran cantidad de información sobre los cambios que ocurren en un linfocito T al verse estimulado por un antígeno. Más recientemente, se han concebido varias técnicas encaminadas a estudiar su proliferación, la expresión de citocinas y su redistribución anatómica como respuesta a la activación antigénica *in vivo*. Los nuevos enfoques experimentales han resultado especialmente útiles para estudiar la puesta en marcha de los linfocitos T indiferenciados y la localización de los linfocitos T de memoria específicos frente a un antígeno tras haber decaído una respuesta inmunitaria.

Activación policlonal de los linfocitos T

Los ***activadores policlonales*** de los linfocitos T se unen a muchos de los complejos que forman el RLT o a todos con independencia de su especificidad, y ponen en marcha estas células de un modo semejante a la acción de los complejos péptido-CPH sobre las CPA. Los activadores policlonales se emplean básicamente *in vitro* para activar los linfocitos T aislados a partir de la sangre humana o de los tejidos linfáticos procedentes de los animales de experimentación. También pueden utilizarse en el caso de los linfocitos T con una especificidad antigénica desconocida, y tienen la capacidad de suscitar una respuesta detectable en las poblaciones mixtas de linfocitos T indiferenciados, a pesar de que la proporción de células específicas para cualquier antígeno sea demasiado baja como para despertarla. Unas proteínas poliméricas de las plantas llamadas lectinas, como la concanavalina A (Con-A) y la fitohemaglutinina (FHA), forman un grupo de uso habitual entre los activadores policlonales de los linfocitos T. Las lectinas se unen específicamente a determinados residuos glucídicos en las glucoproteínas de superficie de estas células, como las proteínas del RLT y CD3, y así estimulan los linfocitos T. Los anticuerpos específicos frente a los epítopos estructurales invariantes de las del RLT y el CD3 también funcionan como activadores policlonales de estas células. Muchas veces, hay que inmovilizar estos anticuerpos sobre superficies sólidas o en microesferas para inducir unas respuestas óptimas de activación, o también formar puentes transversales con antianticuerpos secundarios. Como los activadores policlonales solubles no suministran las señales coestimuladoras que normalmente facilitan las CPA, a menudo se emplean junto a anticuerpos que estimulen los receptores de los coestimuladores, como el anti-CD28 o el anti-CD2. Los superantígenos, otra clase de estímulo policlonal, se unen a todos los linfocitos T que expresen un tipo concreto de cadena β en el RLT y los activan (véase capítulo 15, cuadro 15-2). Los linfocitos T provistos de cualquier especificidad antigénica también pueden estimularse a partir de reactivos farmacológicos que remedan las señales generadas por el complejo RLT, como la combinación del éster de forbol PMA con el ionóforo del calcio ionomicina.

Activación de poblaciones policlonales de linfocitos T inducida por antígenos

Tras su inmunización con un antígeno, se pueden extraer ***poblaciones policlonales*** de linfocitos T normales reforzadas por linfocitos T específicos frente a un antígeno concreto a partir de la sangre y de los órganos linfáticos periféricos de una persona. La inmunización sirve para multiplicar el número de linfocitos T específicos frente al antígeno en cuestión, que después pueden reestimularse *in vitro* si se agregan a los linfocitos T el antígeno y las CPA que correspondan al CPH. Este planteamiento puede utilizarse para estudiar la activación de una población mixta de linfocitos T que expresen muchos RLT diferentes inducida por un antígeno que ya hubiera sido activada antes («sensibilizada»), pero el método no permite analizar las respuestas de los linfocitos T indiferenciados.

Activación de poblaciones de linfocitos T dotados de una sola especificidad antigénica e inducida por un antígeno

Las ***poblaciones monoclonales*** de los linfocitos T, que expresan RLT idénticos, han resultado útiles para realizar análisis funcionales, bioquímicos y moleculares. La limitación de la que adolecen estriba en su perduración como líneas de cultivo tisular a largo plazo y, por tanto, el peligro de presentar una divergencia fenotípica con los linfocitos T normales *in vivo*. Uno de los tipos de población monoclonal de linfocitos T empleada a menudo en el campo de la inmunología experimental consiste en el clon de linfocitos T específico de un antígeno. Dichos clones proceden del aislamiento de linfocitos T a partir de personas inmunizadas, tal como se describe al hablar de los linfocitos T policlonales, seguido por la estimulación repetida *in vitro* por el antígeno inmunizante más las CPA correspondientes al CPH, sumado a la clonación de las células que respondan a un solo antígeno en medios semisólidos o líquidos de dilución limitada. La especificidad de las respuestas a un antígeno puede medirse sin problemas en estas poblaciones, debido a que todas las células pertenecientes a una línea celular clonada poseen los mismos receptores y han sido seleccionadas para su crecimiento en reacción a un complejo antígeno conocido-CPH. Así, se han instaurado clones de LTC y cooperadores procedentes del ratón y del hombre. Otras poblaciones monoclonales utilizadas en el estudio de la activación de estas células son los hibridomas de linfocitos T específicos de un antígeno, que se generan igual que los hibridomas de linfocitos B (véase cuadro 3-1 en capítulo 3), y también se han establecido líneas tumorales *in vitro* derivadas de los linfocitos T después de extraer las células malignas correspondientes a partir de un animal o de un hombre con una leucemia o un linfoma de linfocitos T. Aunque algunas líneas emanadas de tumores expresan complejos RLT funcionales, no se conocen sus especificidades antigénicas, y las células suelen estimularse mediante activadores policlonales con fines experimentales. La línea Jurkat, procedente de una célula humana de la leucemia de linfocitos T, representa un ejemplo de una línea tumoral cuyo uso está difundido como modelo para estudiar la transmisión de las señales en los linfocitos T.

Los ***ratones que expresan un RLT transgénico*** son una fuente de linfocitos T homogéneos y normales desde el punto de vista fenotípico, con idénticas especificidades antigénicas, cuyo uso ha cobrado una gran difusión para realizar análisis experimentales *in vitro* e *in vivo*. Si los genes reordenados de las cadenas α y β de un solo RLT de especificidad conocida se expresan como un transgén en los ratones, la mayor parte de los linfocitos T maduros pertenecientes a estos animales expresarán ese RLT. Si el transgén del RLT se cruza en el seno de un ambiente con una deficiencia de RAG-1 o RAG-2, no se produce la expresión de ningún gen endógeno y el 100% de los linfocitos T expresará únicamente el RLT transgénico. Los linfocitos T que expresan un RLT transgénico pueden activarse *in vitro* o *in vivo* con un solo antígeno peptídico, e identificarse mediante anticuerpos específicos RLT transgénico en cuestión. Una de las ventajas excepcionales que ofrecen los ratones transgénicos RLT consiste en que su presencia permite aislar una cantidad suficiente de linfocitos T indiferenciados con una especificidad definida que fomenten las circunstancias oportunas para estudiar las respuestas funcionales frente a la primera exposición al antígeno. Esta superioridad ha dejado a los investigadores explorar aquellas condiciones *in vitro* que dan lugar a la diferenciación de los linfocitos T indiferenciados en subconjuntos funcionales como los linfocitos T_H1 y T_H2 después de su activación por el antígeno (véase capítulo 12). Los linfocitos T indiferenciados de un ratón que expresan un RLT transgénico también pueden inyectarse en ratones receptores normales de tipo isogénico, donde quedan alojados en los tejidos linfáticos. A continuación, el ratón receptor se ve expuesto al antígeno concreto para el que sea específico el RLT transgénico. Mediante el empleo de anticuerpos que marquen los linfocitos T que expresan un RLT transgénico, es posible seguir su expansión y diferenciación *in vivo*, así como aislarlos para analizar las respuestas de recuerdo frente al antígeno (secundarias) *ex vivo*.

Métodos para contar y estudiar las respuestas funcionales de los linfocitos T

Los ***análisis de la proliferación*** de los linfocitos T, lo mismo que en el caso de otras células, se llevan a cabo *in vitro* mediante la determinación de la cantidad de timidina marcada con 3H que queda incorporada al ADN de las células cultivadas en su replicación. La integración de la timidina suministra una medida cuantitativa de la velocidad de síntesis del ADN, que suele ser directamente proporcional al ritmo de división celular. La proliferación celular puede medirse *in vivo* mediante la inyección a un animal del análogo de la timidina bromodesoxiuridina (BrdU) y la tinción de las células con un anticuerpo anti-BrdU para identificar y contar los núcleos que lo hayan incorporado al ADN durante su replicación.

Los ***colorantes fluorescentes*** sirven para estudiar la proliferación de los linfocitos T *in vivo*. Estas células se marcan primero con ésteres fluorescentes lipófilos que presenten una reactividad química, y a continuación se efectúa su transferencia adoptiva a los animales de experimentación. Los colorantes penetran en las células, forman puentes covalentes con las proteínas citoplásmicas y después ya no pueden volver a salir. En esta clase, un colorante de uso habitual es el éster de succinimidil-diacetato de 5,6-carboxifluoresceína (CFSE), que puede detectarse en las células mediante las técnicas corrientes de citometría de flujo. Cada vez que se divide un linfocito T, baja a la mitad su contenido del colorante y, por tanto, es posible determinar si después de su transferencia adoptiva, los linfocitos T que estén presentes en los tejidos linfáticos del ratón receptor han experimentado su división *in vivo* y calcular el número de duplicaciones por las que haya pasado cada uno.

Los ***tetrámeros de péptidos-CPH*** se emplean para contar linfocitos T dotados de una sola especificidad antigénica que se hayan aislado a partir de la sangre o los tejidos linfáticos de los animales de experimentación o del hombre. Estos tetrámeros contienen cuatro de los complejos péptido-CPH que reconocería el linfocito T sobre la superficie de las CPA en condiciones normales. El tetrámero está elaborado mediante la producción de una molécula del CPH de la clase I a la que se fija otra pequeña molécula llamada biotina por los medios de la ingeniería genética. La biotina presenta una unión muy afín con una proteína denominada avidina, y cada molécula de avidina liga cuatro moléculas de biotina. Por tanto, la avidina forma un sustrato que sirve para ensamblar cuatro proteínas del CPH conjugadas con biotina. A las moléculas del CPH puede agregarse el péptido de interés y así estabilizarse, y la de avidina va marcada con un fluorocromo, como FITC. El tetrámero formado se une a los linfocitos T específicos para el complejo péptido-CPH con una avidez lo suficientemente alta como para marcar estas células hasta en suspensión. Este método constituye el único sistema viable para identificar los linfocitos T específicos de un antígeno en el hombre. Por ejemplo, es posible identificar y contar los linfocitos T circulantes restringidos por el HLA-A2 y cuya especificidad vaya dirigida a un péptido del VIH, mediante la tinción de las células sanguíneas con un tetrámero de moléculas HLA-A2 que lleve el péptido. La misma técnica se está utilizando para contar y aislar los linfocitos T específicos frente a los antígenos propios en las personas normales y en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Los tetrámeros de péptidos-CPH que se unen a un RLT transgénico concreto también pueden emplearse para cuantificar los linfocitos T transgénicos en diversos tejidos después de llevar a cabo la transferencia adoptiva y la estimulación antigénica correspondiente. En la actualidad, esta técnica está muy difundida en relación con las moléculas del CPH de la clase I, en ellas, no hay más que un polipéptido polimorfo, y pueden producirse *in vitro* con propiedades estables. Todo esto cuesta más hacerlo con las moléculas de la clase II, pues ambas cadenas son polimorfas e imprescindibles para culminar un ensamblaje correcto, aunque también se están elaborando tetrámeros de péptido-clase II.

Los ***análisis de la secreción de citocinas*** pueden utilizarse para cuantificar los linfocitos T efectores secretores de citocinas contenidos en el interior de los tejidos linfáticos. Los métodos empleados más a menudo en este sentido son la tinción de las citocinas en el citoplasma y los enzimoinmunoanálisis de adsorción monocelular (ELISPOT). En este tipo de estudios, la activación y diferenciación de los linfocitos T inducida por un antígeno tiene lugar *in vivo*, y a continuación, se aíslan estas células y se examina su expresión de citocinas *in vitro*. La tinción citoplásmica de las citocinas exige la permeabilización celular de modo que los anticuerpos específicos para una citocina concreta y marcados con fluorocromos puedan tener acceso a la célula, y las células teñidas se analizan por citometría de flujo. La expresión de citocinas por los linfocitos T específicos para un antígeno particular puede determinarse si además estas células se tiñen con tetrámeros de péptidos-CPH o, en el caso de los linfocitos T que expresan un RLT transgénico, con los anticuerpos específicos de dicho RLT transgénico. Mediante el uso combinado del CFSE y los anticuerpos anticitocínicos, es posible explorar la relación mantenida entre la división celular y la expresión de las citocinas. En el análisis ELISPOT, los linfocitos T recién aislados de la sangre o de los tejidos linfáticos se cultivan en pocillos de plástico recubiertos con aquel anticuerpo específico para una citocina concreta. Como las citocinas se segregan a partir de cada linfocito T, su unión a los anticuerpos tiene lugar en puntos separados que corresponden a la posición ocupada por los linfocitos T sueltos. Estos puntos se visualizan agregando una antiinmunoglobulina secundaria ligada a enzimas, como en la técnica de ELISA corriente (véase el apéndice III), y se cuenta el número total que hay para determinar la cantidad de linfocitos T secretores de citocinas.

MÉTODOS PARA ESTUDIAR LAS RESPUESTAS DE LOS LINFOCITOS B

Activación de poblaciones policlonales de linfocitos B

Desde el punto de vista técnico, resulta difícil estudiar los efectos de los antígenos sobre los linfocitos B normales, porque, tal como anunciaba la hipótesis de la selección clonal, son muy pocos los linfocitos de una persona específicos para cualquiera de los antígenos. Una solución para sortear este problema consiste en utilizar anticuerpos anti-Ig como análogos de los antígenos, bajo el supuesto de que la anti-Ig se unirá a las regiones constantes (C) de las moléculas de Ig presentes en la membrana de todos los linfocitos B y ejercerá los mismos efectos biológicos que cualquier antígeno unido a las regiones hipervariables de las moléculas de Ig de membrana existentes únicamente en los linfocitos B específicos para él. Hasta el punto en que puedan realizarse las comparaciones precisas, esta suposición parece correcta en líneas generales, lo que indica que el anticuerpo anti-Ig representa un modelo válido para los antígenos. Por tanto, los anticuerpos anti-Ig se emplean a menudo como activadores policlonales de los linfocitos B, en la misma línea que el uso comentado antes de los anticuerpos anti-CD3 como activadores policlonales de los linfocitos T.

Activación de poblaciones de linfocitos B dotados de una sola especificidad antigénica e inducida por un antígeno

Para examinar los efectos que produce la unión de los antígenos a los linfocitos B, los investigadores han intentado aislar linfocitos B específicas de un antígeno a partir de poblaciones complejas formadas por linfocitos normales o producir líneas de linfocitos B clonados, dotados de especificidades antigénicas definidas. Todas estas iniciativas se han visto coronadas por unos éxitos exiguos. Sin embargo, sí que se han creado ratones transgénicos en los que prácticamente todos los linfocitos B expresan una Ig transgénica de especificidad conocida, por lo que la mayoría de estas células responde al mismo antígeno en los citados animales. Un planteamiento un poco más avanzado ha consistido en generar ratones provistos de genes extra para el receptor del antígeno, cuyos genes reordenados correspondientes a las cadenas H y L de la Ig han sufrido una recombinación homóloga en sus locus endógenos. Tales animales han resultado de especial utilidad para explorar la edición del receptor.

Análisis para medir la proliferación y la producción de anticuerpos por los linfocitos B

Gran parte de nuestros conocimientos sobre la activación de los linfocitos B están basados en los experimentos realizados *in vitro*, que recurren a diversos estímulos para poner en marcha estas células y medir con exactitud su proliferación y su diferenciación. Unos análisis semejantes pueden llevarse a cabo con los linfocitos B recuperados a partir de los ratones expuestos a distintos antígenos o con linfocitos B homogéneos que expresen receptores del antígeno codificados por transgenes.

La proliferación de los linfocitos B se mide *in vitro* según la incorporación de timidina marcada con 3H e *in vivo* por el marcado con BrdU, tal como se describió para la proliferación de los linfocitos T antes.

La producción de anticuerpos se averigua de dos maneras diferentes: mediante la valoración de la secreción acumulada de Ig, lo que mide la cantidad de Ig reunida en el sobrenadante de los linfocitos cultivados o en el suero procedente de una persona inmunizada, y a través de análisis unicelulares, que determinan la proporción de células existentes en una población inmunitaria dedicada a segregar Ig de una especificidad o de un isotipo concreto. La técnica más exacta, cuantitativa y frecuente para extraer la cantidad total de Ig presente en el sobrenadante de un cultivo o en una muestra de suero es ELISA. Mediante el empleo de antígenos fijados en soportes sólidos, es posible su utilización para cuantificar la cantidad de anticuerpo específico para un antígeno particular que hay en una muestra. Por ende, la disponibilidad de anticuerpos anti-Ig que detectan Ig con diferentes clases de cadenas pesadas o ligeras permite calcular las magnitudes correspondientes a los distintos isotipos que compongan una muestra. Otras técnicas que sirven para medir el contenido de anticuerpos abarcan la hemaglutinación en el caso de los anticuerpos antieritrocíticos y la lisis dependiente del complemento en el caso de los anticuerpos específicos de un tipo celular conocido. Ambos procedimientos están basados en la demostración de que si la cantidad del antígeno (es decir, de las células) es constante, la concentración del anticuerpo constata la cantidad que se halla unida a las células, y esto queda de manifiesto por el grado de aglutinación celular o de unión ulterior del complemento con lisis de las células. Los resultados de estos análisis suelen expresarse como valores de anticuerpo, que indican aquella dilución de la muestra capaz de ofrecer la mitad de los efectos máximos o aquella otra a la que se alcance el punto final de la prueba.

Un análisis unicelular referido a la secreción de los anticuerpos es la valoración ELISPOT. En este método, el antígeno se fija al fondo de un pocillo, se añaden las células secretoras de anticuerpos, y los anticuerpos segregados y unidos al antígeno se detectan en un medio semisólido a través de un anticuerpo anti-Ig ligado a enzimas, como en la técnica de ELISA. Cada punto representa la localización de una célula secretora de anticuerpos. Los análisis unicelulares proporcionan una medida del número de células secretoras de Ig, pero no consiguen cuantificar con exactitud la cantidad de Ig segregada por cada célula ni por la población total. Las técnicas de ELISA y ELISPOT pueden adaptarse para evaluar la afinidad de los anticuerpos, mediante el empleo de antígenos con una proporción diferente de regiones hapténicas. De este modo, es posible valorar la maduración de la afinidad mediante el examen del suero o de las muestras de los linfocitos B extraídas en diferentes momentos durante una respuesta inmunitaria.

Índice alfabético

Nota: los números de página seguidos de f se refieren a figuras: los seguidos de t a tablas: y los seguidos de c a cuadros.

A

Abeja, picaduras, reacción alérgica, 444
AASM (agregado de activación supramolecular), 142, 202-205, 204f
Ácidos siálicos, en la evasión del complemento, 345
Activación
  inespecífica *(bystander)*, 436, 438
  policlonal
    de los linfocitos B, 537
    de los linfocitos T, 535
Activador(es)
  policlonales, 357c, 489, 535
  de la transcripción de clase II (ATCII), 110
  transmembranario que interacciona con CALM (TACI), 297
ADAM33, en la hipersensibilidad inmediata, 456t
Adenosina desaminasa (ADA), deficiencia, 468-469, 468t
Adenovirus
  evasión de la inmunidad, 366c
  y neoplasia maligna, 405
AdGP (adresina ganglionar periférica), 66
Adhesión leucocítica, deficiencia, (DAL), 495
  de tipo 1, (DAL-1), 33c, 465t, 466
  de tipo 2, (DAL-2), 465t, 466
ADN
  complementario (ADNc)
    y anticuerpos monoclonales, 79c
    en la hibridación sustractiva, 139c
  vacunas, 371-372, 410t, 411, 517
    para el VIH, 487
ADNc (ADN complementario). *Véase* ADN complementario
Adresinas, 65, 66, 489
  ganglionar periférica (AdGP), 66
Adyuvantes, 45, 117, 489
  en la activación de los linfocitos T, 195
  en la autoinmunidad, 436-437, 437f
  en las vacunas, 372
Afinidad de los anticuerpos, 91, 489
AFP (α-fetoproteína), 406
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (de Bruton), 171, 202c, 464, 471, 470t, 489
Agonista parcial, 489
AID (desaminasa inducida por la activación), 227, 230-231, 233, 233f
  mutaciones, 471f, 472
Akt, 200
Albúminas, 80
Alelo, 98, 489
Alérgenos, 442, 442f, 443, 456, 489
Alergia(s)
  a los alimentos, 443, 458-459
  definición, 441, 489
Aloanticuerpos, 101, 489
  frente a las moléculas del CPH ajeno, 382
Aloantígenos, 101, 377, 386c, 490
  reconocimiento, 377-381, 377f-379f
    directo, 378-380, 378f, 379f, 508
    indirecto, 378f, 380, 508
Aloantisueros, 101, 489
Aloinjerto(s)
  definición, 377, 489
  métodos
    para inducir la tolerancia o la supresión específica del donante, 391
    para reducir la inmunogenia, 389-391, 390c, 391f
  rechazo
    acelerado, 384
    activación de linfocitos T alorreactivos, 380, 381-382, 382f
    agudo, 384-386, 384f, 385f, 512
    crónico, 384f, 385f, 386-387, 512
    datos experimentales, 375-376, 376f
    genética, 377-378, 377f
    hiperagudo, 383-384, 384f, 385f, 512
    mecanismos efectores, 382-387, 384f, 385f
    prevención y tratamiento, 387-391, 387t, 388f, 390c, 391f
      inmunodepresión, 387-389, 387t, 388f
      métodos
        para inducir la tolerancia o la supresión específica del donante, 391f
        para reducir la inmunogenia del aloinjerto, 389-391, 390c, 391f
    primario, 375, 376f
    secundario, 376, 376f
Alojamiento, 64, 489
  de los linfocitos B, 70
  de los linfocitos T, 65-68
Alorreactivo, definición, 377, 490
Alorreconocimiento, 377-381, 377f-379f
  directo, 378-380, 378f, 379f, 508
  indirecto, 378f, 380, 508
Alotipos, 88c, 490
Alótopos, 88c
Alotrasplante, 377-391
  compatibilidad entre el donante y el receptor, 389-391, 390c, 391f
  detección de anticuerpos preconfigurados, 389, 390c
  inmunología, 377-382
    activación de linfocitos T alorreactivos, 380, 381-382, 382f
    reconocimiento de aloantígenos, 377-381, 377f-379f
Amígdalas faríngeas, 121
Amiloide
  sérico A (SAA), proteína
    definición, 490
    como reactante de la fase aguda, 356c
  sérico P (SAP), en el sistema inmunitario innato, 43
Aminas biógenas
  definición, 490
  en la hipersensibilidad inmediata, 451-452, 451f
Aminoácidos de anclaje, 106, 107f, 490
Aminopterina e hibridomas, 77c
AML1, 167c
Anafilaxia
  definición, 490
  sistémica, 456-457
  sustancia de reacción lenta, 452
Anafilotoxinas, 342, 454, 490
ANCA (anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos), vasculitis ocasionada, 423t
Anemia
  hemolítica autoinmunitaria, 422, 423t
  perniciosa, 423t
Anergia
  clonal, 490
  definición, 490
  en la enfermedad de Hodgkin, 476
  de los linfocitos B, 258
  de los linfocitos T, 248-252, 250f-252f
Angiogenia
  definición, 490
  quimiocinas, 281
  tumoral, 416
Antagonistas de los receptores histamínicos H_1, 451
Antianticuerpos, 86, 88c
Anti-CD30, 415
Anticuerpo(s), 7, 8, 8f
  afinidad, 91
  alorreactivos, 385f
  anti-CD3
    en la inmunoterapia antitumoral, 414
    monoclonal, 387t, 388
  anti-CD10, 415t
  anti-CD20, 415t
    para las enfermedades por hipersensibilidad, 438
  anti-CD25, 387t, 388

Anticuerpo(s) *(cont.)*
  antidiotípicos, en la inmunoterapia antitumoral, 416
  anti-GD$_3$, en el melanoma, 406
  anti-GM$_2$, en el melanoma, 406
  anti-Her-2/Neu, 415t
  anti-Ig, 86, 88c
  anti-IgE, 454
    para el asma, 458
  anti-Lyt1, 51c
  anti-Lyt2, 51c
  anti-RhD, 393
  anti-Thy1, 51c
  anti-TNF, para las enfermedades por hipersensibilidad, 438
  antitoxínicos, 323-324, 324f, 325t
  antitumorales, 399
    tratamiento, 415-416, 415t
  citotoxicidad celular dependiente, 328-329, 329f, 494
    en la infección por el VIH, 483
  contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), vasculitis ocasionada, 423t
  deficiencias 464, 464t, 470-472, 470t, 471f
  definición, 75, 490
  distribución natural, 76
  diversidad, 93
  enfermedades, 420, 420t, 421-423
    datos anatomopatológicos, 423, 424f
    ejemplos, 422-423, 423t
    mecanismos efectores, 422, 422f
    tipos, 421, 421f
  especificidad, 93
  estructura molecular, 77-89
    características generales, 80-84, 80f, 81f, 84f
    estudio, 77-80, 77c
    regiones
      constantes, 81, 81f, 85-88, 86f, 87t, 88c, 89f
      variables, 81, 81f, 84-85, 85f, 86f
  evolución, 7c
  flexibilidad, 86, 86f
  funciones efectoras, 76, 86, 87t, 94-95, 321-329, 322f
  glomerulonefritis, 422, 424f
  hipersensibilidad mediada, 420, 420t, 421-423
    datos anatomopatológicos, 423, 424f
    ejemplos, 422-423, 423t
    mecanismos efectores, 422, 422f
    tipos, 421, 421f
  humanizados, 79c, 88c, 415, 490
  humano antimurino (HAMA), respuesta, 88c
  en la inmunidad
    antitumoral, 408
    humoral, 16
    de las mucosas, 346, 347f
    neonatal, 346-347
  métodos de laboratorio, 525-532
  monoclonales, 77, 77c-79c, 490
    anti-CD3, 387t, 388
    específicos de un tumor, 415-416, 415f
  naturales, 175
    antígenos T1 y, 238
    definición, 175, 490
    en la inmunidad innata, 28-29
    en el trasplante, 384, 392
  neutralización de los microbios y las toxinas microbianas, 323-324, 324f, 325t
  opsonización, 36
    y fagocitosis, 324-329, 325f, 326c-328c, 329f
  plegamiento, 83c
  preconfigurados en el trasplante, 389, 390c
  porcentaje reactivo (PRA), 390c
  producción, 76-77
    pruebas para medir, 537-538
  productores de enfermedad, 354-355
  reagínicos, 454
  contra el receptor de IL-2, 387t, 388
  relaciones entre la estructura y la función, 92-95, 94f
  respuesta inmunitaria adaptativa, 13
  retroalimentación, 238-240, 239f, 262, 513
  segregados, 75, 76, 87-88, 89f
  unidos a la membrana, 75, 87-88, 89f
  vida útil, 16
Antígeno(s)
  ABO, 384, 386c, 491
    en la transfusión sanguínea, 392, 393
  de activación T (Tac), 291
  ambientales, reacciones, 420
  artificiales, vacunas, 371, 517
  asociado
    al funcionamiento
      leucocítico 1 (LFA-1), 33c, 316
      leucocítico 3 (LFA-3), 147
    a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4), 147
      en la activación de los linfocitos T, 196c-197c, 198
      en la atenuación de las señales de los linfocitos T, 209-210, 210f
      en la autoinmunidad, 435, 436t
      en la contención de la respuesta inmunitaria, 261
      en la inmunoterapia antitumoral, 414
      en la tolerancia a los linfocitos T, 250
  de cáncer/testículo, 402-403
  de la cápside vírica (VCA), 404c
  captación, 123f, 124-125
  captura, 118-119, 121f, 122f
    y exposición, 14
  características, 89-91, 91f
  carcinoembrionario (CEA), 405-406, 415t, 491
  de las células progenitoras 1 (Sca-1), 57
  citosólicos
    degradación proteolítica, 130-131, 130f
    fuentes, 129
    presentación, 133, 133f
    procesamiento, 123, 123f, 124t, 125f, 129-131, 130f, 131f
    transporte hacia el retículo endoplásmico, 130f, 131, 131f
  competencia por los linfocitos T, 105, 105f
  cuantificación, 525-527, 526f
  definición, 6, 8, 51, 75, 89, 491
  dependientes de los linfocitos T, 216, 237t, 491
  destino de los linfocitos tras su encuentro, 244f
  de diferenciación tisular específica, 406
  eliminación, 14f, 15-16, 75-76
  específicos tumorales, 399, 491
  exposición, distinción de los linfocitos por sus antecedentes, 51-56, 53f, 54t, 55f
  glucolipídicos modificados, 406
  glucoproteínicos modificados, 406
  de grupo sanguíneo, 384, 386c
  de histocompatibilidad secundarios, 381
  independientes de los linfocitos T, 216, 237-238, 237t, 491
  de la leucemia linfoblástica aguda común (CALLA), 406
  leucocítico humano. *Véase* HLA (antígeno leucocítico humano).
  lipídicos, presentación por las moléculas CD1, 116, 135
  de maduración de los linfocitos B (BCMA), 236, 297
    en la activación de los linfocitos B, 218
  marcado y detección, 528-530, 531f
  muy tardío 4 (VLA-4), 430c
    en la migración de los linfocitos T de memoria, 311
  muy tardío 5 (VLA-5), en la migración de los linfocitos T de memoria, 311
  nucleares de Epstein-Barr (EBNA), 404c
  oncofetales, 405-406, 491
  orales, respuestas inmunitarias, 63-64
  polivalentes, 238
  presentación. *Véase* Presentación del antígeno.
  procesamiento. *Véase* Procesamiento del antígeno.
  proteínicos
    extraños, tolerancia inducida, 250f, 260
    inmunogenia, 134-135, 134f
    respuestas de los anticuerpos, 222-237
      activación y migración de los linfocitos T cooperadores hacia el folículo, 224, 225f
      cambio del isotipo (clase) de cadena pesada, 228-232, 230f, 230t, 232f, 233f
      diferenciación en células plasmáticas, 234-236, 236f
      efecto transportador de haptenos, 224-226, 226f
      generación de linfocitos B de memoria y respuestas secundarias de la inmunidad humoral, 236-237
      generalidades, 223-224, 223f
      ligando de CD40, 226-228, 227f
      maduración de la afinidad, 232-234, 234f, 235f
      migración de los linfocitos B hacia la zona de los linfocitos T, 224
      presentación de antígenos, 224, 226f
      propiedades, 237t
      reacción del centro germinal, 228, 229f
  purificados, vacunas, 371, 517
  reconocimiento. *Véase* Reconocimiento del antígeno.
  en el sistema linfático, 58-59
  solubles, 119-121

  tolerógenos, 243
  de trasplante específicos de tumores (TSTA), 398-401, 400c-401c, 491
  tumorales, 397, 399-406
    asociados a tumores, 399
    de diferenciación específicos del tejido, 406
    específicos de tumores, 399
    glucolípidos y glucoproteínas modificados, 406
    identificación, 399, 400c-401c
    oncofetales, 405-406
    productos de los genes mutados, 399-401
    proteínas celulares con una expresión anormal, 402-403
    purificados, 410t, 411
    tipos, 402f, 403t
    de los virus oncógenos, 403-405, 404c-405c
  vesiculares
    presentación, 133, 133f
    procesamiento, 123f, 124-129, 124t, 125f-128f
  vías de entrada, 118, 121f
Antígeno H, 386c, 393
Antígeno O, 386c
Antihistamínicos, 451
  para la anafilaxia, 457
Antiinflamatorios
  para el asma, 458
  para las enfermedades por hipersensibilidad, 438
Antiligando de CD40, 387t, 389
Antipoliomielitis, vacuna, 325t
Antisuero, 76, 491
Antitoxina(s), 8, 75
APAF-1 (factor activador de la apoptosis 1), 256c
Aparato
  digestivo, tejido linfático, 121
  respiratorio, tejido linfático, 121
APOBEC3G, 480
Apoptosis, 14f
  caspasas, 256c
  en la contención de la respuesta inmunitaria, 261, 262f
  definición, 255c, 491
  eliminación de los linfocitos T, 253-254, 254f
  función en el sistema inmunitario, 257c
  en la infección por el VIH, 482
  inhibidor(es)
    celulares de la (cIAP), 276c
    ligado al cromosoma X, 474
  en los linfocitos, 255c-257c
  de los linfocitos B, 258
  morfología, 255c
  vía
    mitocondrial (intrínseca), 255c, 256c
    del receptor de muerte (extrínseca), 255c-257c
Apoptosoma, 256c
APRIL, 297
  en la activación de los linfocitos B, 218
  en la producción de anticuerpos, 238
ARN
  helicasas, en la respuesta inmunitaria a los virus, 363
  oncovirus, 405
  virus, respuesta inmunitaria, 364
ARNasa, análisis de protección, 490
ARP (porcentaje reactivo de anticuerpos), 390c
Artemisa, 165
  defectos, 468t, 469
Arteria(s)
  centrales del bazo, 61
  esplénica, 61, 62
Arterioesclerosis del injerto, 491
  acelerada, 384f, 387
Arteritis de la íntima, en el rechazo de los aloinjertos, 384
Arthus, reacción, 425, 510
Artritis reumatoide, 428, 428t, 431c, 435t, 491
Asma
  atópica, 457
  bronquial, 457-458, 457f, 458f
    datos histopatológicos, 457f
    definición, 491-492
    exposición del antígeno, 443
    predisposición genética, 455, 456t
Aspergillus fumigatus, 353t
Ataxia telangiectasia, 475
  mutada (ATM), 475
ATCII (activador de la transcripción de clase II), 110
Atopia
  definición, 441, 492
  predisposición genética, 455, 456t
Autoanticuerpo(s)
  definición, 492
  enfermedades causadas, 420, 420t, 421-423
    datos anatomopatológicos, 423, 424f
    ejemplos, 422-423, 423t
    mecanismos efectores, 422, 422f
    tipos, 421, 421f
Autoantígenos
  anergia inducida por el reconocimiento, 248-252, 250f-252f
  en la autoinmunidad, 432
  en la tolerancia
    de los linfocitos B, 259
    de los linfocitos T, 245, 246, 257-258, 258t
Autofagia, 126
Autofagosomas, 126
Autoinjerto, 376, 492
Autoinmunidad
  alteraciones anatómicas y, 438
  definición, 419, 492
  función de la infección, 432, 433f, 436-438, 437f
  influencias hormonales, 438
  inmunodeficiencia y, 464
  patogenia, 432-438, 433f
  predisposición genética, 432, 433-436, 433f, 434f, 435t, 436t
«Autorización», 198, 198f
Autorreconocimiento, en el sistema inmunitario innato, 21
Autotolerancia, 11
  a los antígenos tumorales, 409
  en la autoinmunidad, 432, 433f, 437f
  características generales y mecanismos, 244-246, 245f
  central, 184-185, 245-246, 245f
    definición, 492
    en los linfocitos B, 258, 259f, 260f
    en los linfocitos T, 246-248, 248f
  definición, 243, 492
  importancia, 243-244, 244f
  de los linfocitos B, 258-260, 259f, 260f, 261t
  de los linfocitos T, 246-258, 261t
    anergia inducida por el reconocimiento de los *autoantígenos, 248-252, 250f-252f*
    $CD8^+$, 254-257
    central, 246-248, 248f
    factores determinantes, 257-258, 258t
    muerte celular por apoptosis, 253-254, 254f, 255c-257c
    periférica, 248-258
    reguladores, 252-253, 253f
    supresión de los linfocitos autorreactivos por los linfocitos T reguladores, 252-253, 253f
  periférica, 245, 245f, 246, 516
    en los linfocitos B, 259-260, 259f
    en los linfocitos T, 248-258
  respuesta inmunitaria normal, 244f
Autotrasplante de médula ósea, 393
Avidez, de las interacciones antígeno-anticuerpo, 91-92, 92f, 492
Avidina, 536
Azatioprina, 387t, 388

B

B-1, linfocitos B, 28-29, 154, 155f, 173, 174f, 175, 238, 504
B-2, linfocitos B, 173, 174f
2B4, 148
B7-1, 147, 195-198, 196c-197c
  en la inmunidad antitumoral, 409
B7-2, 147, 195-198, 196c-197c
  en la inmunidad antitumoral, 409
Ba, 330
Bacterias
  extracelulares, 354-357
    efectos dañinos de las respuestas inmunitarias, 354-355, 356c, 357c
    ejemplos, 352t-353t
    evasión de la inmunidad, 355-357, 358t
    inmunidad
      adaptativa, 354, 355f
      innata, 354
  intracelulares, 357-362, 358f-360f, 361c, 492
    ejemplos, 353t
    evasión de la inmunidad, 358t, 361-362
    inmunidad
      adaptativa, 358-362, 358f
      innata, 358, 358f
  piógenas, 354, 492
Bak, 256c
Balsas lipídicas, 203, 219, 220
Barreras epiteliales, en el sistema inmunitario innato, 27-29, 28f
Basófilos
  definición, 492
  en la hipersensibilidad inmediata
    mediadores derivados, 450t, 451f, 452-453
    morfología, 447f
    propiedades, 445t, 447
    unión de la IgE, 444-445, 445f
  número, 49t

- Bax, 256c
- Bazo
  - anatomía y funciones, 61-62, 62f
  - captura de los antígenos, 121
  - definición, 492
  - migración
    - de los linfocitos B, 69
    - de los linfocitos T vírgenes, 68
- Bb, 330
- BCG (bacilo de Calmette-Guérin), 361c
  - en la inmunoterapia antitumoral, 414
- *BCL2*, 167c
- *BCL6*, 167c
- Bcl-10, 207
- Bcl-x
  - en la activación de los linfocitos T, 197
  - y apoptosis, 254
- Bcl-X$_L$, 256c
- BCMA (antígeno de maduración de los linfocitos B), 236, 297
  - en la activación de los linfocitos B, 218
- Benacerraf, Baruj, 99
- Bid, 257c
- Bim, 185, 253-254, 256c, 257c
- Biotina, 536
- BLIMP-1, 235
- BLNK (proteína ligadora de los linfocitos B), 220
- *BLNK*, gen, 471
- Bolsas faríngeas, 58
- Bordet, Jules, 329
- Bromodesoxiuridina (BrdU), 536
- Bruton
  - agammaglobulinemia, 171, 202c, 464, 470t, 471, 489
  - tirosina cinasa (Btk), 171, 202c, 220, 471, 516
- Burkitt, linfoma
  - definición, 505
  - translocaciones cromosómicas, 166c
  - virus de Epstein-Barr y, 404c
- Burnet, Macfarlane, 14, 397, 432

C

- C1, 335t, 492
  - estructura, 334f
  - regulación, 340, 340f
  - unión a las porciones Fc de la IgM y la IgG, 336f
  - en la vía clásica, 42, 331, 331f, 334f, 336f
- C1c, 335t
  - en la vía clásica, 331-333
- C1q, 335t
  - estructura, 334f
  - pentraxinas y, 43, 44
  - región Fc y, 94
  - en la vía clásica, 331-333
- C1s, 335t
  - estructura, 334f
  - en la vía clásica, 331-333
- C2, 335t
  - deficiencia, 344c
  - en la vía clásica, 333, 334f
- C2a, en la vía clásica, 333, 334f
- C2b, en la vía clásica, 333, 334f
- C3, 43, 43f, 330, 492
  - convertasa, 330, 492
    - inhibición, 340-341, 340f
    - de la vía
      - alternativa, 330, 331, 331f, 332f
      - clásica, 333, 334, 334f
  - deficiencia, 344c
  - marcapasos, 330
  - puentes internos de tioéster, 330, 333f
  - receptores, 336-339, 338t
  - en la vía
    - alternativa, 330, 331f, 332f, 332t
    - clásica, 334, 334f
- C3a, 43, 43f, 330
  - en la inflamación, 342
  - receptor, 343
  - en la vía
    - alternativa, 330, 331f, 332f
    - clásica, 334, 334f
- C3b, 43, 43f, 330
  - escisión a través del factor I, 341, 341f
  - en la fagocitosis, 341-342
  - inactivado, 33c, 338, 341
  - receptor, 336-338, 338t
  - en la vía
    - alternativa, 330, 331, 331f, 332f
    - clásica, 334, 334f
- C3bBb, complejo, 330
- C3bi, fragmento (C3b inactivado), 33c
- C3d, 338
  - en la activación de los linfocitos B, 220-221, 221f, 343-344
- C3dg, 338
- C4, 335t
  - en la autoinmunidad, 435, 436t
  - deficiencia, 344c
  - en la vía clásica, 333, 334f
- C4a
  - en la inflamación, 342
  - en la vía clásica, 333, 334f
- C4b
  - en la fagocitosis, 341
  - receptor, 336-338, 338t
  - en la vía clásica, 333, 334f
- C5, 43, 43f, 330
  - convertasa, 330, 492
    - inhibición, 340-341
    - en los últimos pasos de la activación del complemento, 335, 336f
    - de la vía
      - alternativa, 331, 331f, 332f
      - clásica, 334, 334f
  - en la inflamación, 342
  - en los últimos pasos de la activación del complemento, 335, 336f, 337t
- C5a, receptor, 342
- C5b, 43, 43f, 330
  - en los últimos pasos de la activación del complemento, 335, 336f
- C6, 43, 335, 336f, 337t
- C7, 43, 335, 336f, 337t
- C8, 43, 335, 336f, 337t
- C9, 43, 335-336, 336f, 337t
- CA-19-9, 406
- CA-125, 406, 415t
- CAD (desoxirribonucleasa activada por caspasa), 256c
- Cadena(s)
  - invariable (I), 126-128, 127f, 492
  - ligera(s) del anticuerpo, 80f, 81-83, 81f, 84f, 492
    - isotipos, 86-87
    - recombinación y expresión, 172f
    - subrogada, 170, 492
  - pesada(s)
    - del anticuerpo, 80f, 81-83, 81f, 84f, 493
      - y distribución tisular del anticuerpo, 95
      - isotipos, 85-86, 87t
      - recombinación y expresión, 172f
      - síntesis, 88-89
    - cambio del isotipo (clase), 228-232, 230f
      - CD40, 228, 230-231
      - citocinas, 227, 228-230, 230t
      - definición, 16, 493
      - en la hipersensibilidad inmediata, 444
      - interferón γ, 295
      - interleucina 4, 293
      - interleucina 13, 294
      - mecanismos moleculares, 231-232, 232f
      - respuestas de la inmunidad humoral, 94f, 95, 216-217, 217f
- Cadena α, en las moléculas del CPH
  - de tipo I, 102-103, 103f
  - de tipo II, 104, 104f
- Cadena β, en las moléculas del CPH de tipo II, 104, 104f
- Cadena γ, defectos, 467
- Cadena ζ, 137, 142-144, 492
- Calcineurina, 207, 493
- Calmette-Guérin, bacilo (BCG), 361c
  - en la inmunoterapia antitumoral, 414
- Calnexina, 89, 126, 132
- Calreticulina, 132
- CALLA (antígeno de la leucemia linfoblástica aguda común), 406
- CAM. *Véase* Complejo de ataque a la membrana (CAM).
- Canales de calcio activados por la liberación de calcio (CALC), 206, 469
- Cáncer. *Véase* Tumor(es).
  - inmunodeficiencia y, 464, 476, 476t
- *Candida albicans*, 353t
- Caquexia
  - factor de necrosis tumoral y, 277
  - en el sida, 485
- Carabinas, 89, 126, 126f, 131
- Carcinoma
  - escamoso, en los pacientes receptores de un trasplante, 389
  - nasofaríngeo, virus de Epstein-Barr y, 404c
- CARMA1, 207, 220
- Caspasa(s)
  - en la apoptosis, 256c
  - en la citotoxicidad celular, 318-319
  - definición, 493
- Caspasa-1, 278
- Catelicidinas, 28, 28f, 493
- Catepsina(s)
  - definición, 493
  - en el procesamiento del antígeno, 125
- Catepsina G, en los fagolisosomas, 36
- Cbl-b
  - en la atenuación de las señales de los linfocitos T, 212-213, 212f
  - en la tolerancia de los linfocitos T, 249
- CCDA (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), 328-329, 329f, 494
  - en la infección por el VIH, 483
- CCL11, 453
- CCL19, 60, 61, 66-68, 69
- CCL21, 60, 61, 66-68, 69
- CCR, 279, 280t

CCR4, 69
CCR5, en la infección por el VIH, 479, 480f
CCR7, 60, 61, 62, 68, 69, 119
CCR9, 69
CCR10, 69
CD. *Véanse* Células dendríticas (CD); Cúmulo de diferenciación
CD1
  presentación de antígenos lipídicos, 116, 135
  y receptores de los linfocitos T para *linfocitos T-NK, 144-145*
CD2, 147-148
CD3, 138f
CD4, 138f
  en la activación de los linfocitos T restringida por el CPH, 145-146, 146f
  especificidad, 146
  estructura, 145, 146f
  funciones, 145-146
  en la infección por el VIH, 477-478, 479f, 480f, 483
  lugares de unión en las moléculas del CPH, 102
  como marcador fenotípico, 50
  en los timocitos, 180, 180f
  en la transmisión de señales, 146
CD4$^+$, linfocitos
  activación, 190, 191-192
    de los CD8$^+$, 192-194, 193f
    de los linfocitos B, 216
  en la artritis reumatoide, 431c
  en la diabetes mellitus, 429c
  diferenciación, 193
  efectores, 55, 304-315
  en la esclerosis múltiple, 426, 430c
  expansión clonal, 192
  en los ganglios linfáticos, 60
  en la infección por el VIH, 478, 481-483, 481f, 482f, 485, 486
  en la inmunidad
    antitumoral, 407, 408f
    celular, 15
    humoral, 16
  presentación de antígenos, 97, 145f
  en el rechazo de los aloinjertos, 386
  reconocimiento del antígeno, 115-116
    alo-, 380, 381, 382f
  en la respuesta inmunitaria
    a las bacterias
      extracelulares, 354-355, 355f
      intracelulares, 359-360, 359f
    a los hongos, 362
  T_H1, 305
    activación de los macrófagos, 311-312, 311f
    desarrollo, 305-307, 308f
    funciones efectoras, 309-314, 309f
    en la infección por el VIH, 483
    interferón γ y, 295
    migración hacia los focos del antígeno, 310-311, 310f
    propiedades, 305, 307f
    en las reacciones de hipersensibilidad retardada, 312-314, 313f, 314f
    receptores de tipo *toll* y, 44-45
    en la respuesta inmunitaria a los parásitos, 365-367
    respuestas inmunitarias, 303, 304f, 309-314, 309f
  T_H2, 305
    alojamiento, 315
    desarrollo, 305, 307-309, 308f
    funciones efectoras, 314-315, 315f
    en la hipersensibilidad inmediata, 442, 442f, 443-444
    en la infección por el VIH, 483
    interferón γ y, 295
    interleucina 4 y, 293
    propiedades, 305, 307f
    en la respuesta inmunitaria a los *parásitos, 368*
    respuestas inmunitarias, 304, 314-315, 315f
  T_H17, 315, 505
  tolerancia, 246-254
CD5, 175
CD8, 138f
  en la activación de los linfocitos T restringida por el CPH, 145-146, 146f
  correceptor 316
  especificidad, 146
  estructura, 145, 146f
  funciones, 145-146
  lugares de unión en las moléculas del CPH, 102
  como marcador fenotípico, 50
  en los timocitos, 180, 180f
  en la transmisión de señales, 146
CD8$^+$, linfocitos
  activación, 190, 192-194, 193f, 194f, 316, 317f
  citotoxicidad, 315-316, 316f
  destrucción de las células elegidas, 317-319, 318f
  en la diabetes mellitus, 429c
  diferenciación, 193f, 194
  efectores, 55, 315-319
  expansión clonal, 193, 194f
  en los ganglios linfáticos, 60
  en la infección por el VIH, 478, 485
  en la inmunidad
    antitumoral, 407, 408f
    celular, 15-16, 304, 304f
  presentación
    de antígenos, 97, 121, 145f
      cruzada, 192, 193f
  en el rechazo de los aloinjertos, 386
  reconocimiento del antígeno, 115-116, 316
    alo-, 380, 381, 382f
  en la respuesta inmunitaria
    a bacterias intracelulares, 359-360, 359f
    a hongos, 362
    al paludismo, 369c
    a virus, 364
  tolerancia, 254-257
CD10, 406
CD11a-c, 33c
CD11b, 338, 338t
CD11c, 338, 338t
CD14
  en la hipersensibilidad inmediata, 455
  lipopolisacáridos y, 24
CD16, 39c, 41, 326c, 327c
CD18, 33c, 338, 338t
CD19, 338
  en la activación de los linfocitos B, 220-221, 221f
CD20, 406
CD21, 338, 338t
  en la activación de los linfocitos B, 220-221, 221f
CD22, 238
CD23, 326c, 327c, 445
CD25, 55
  en la tolerancia de los linfocitos T, 252-253
CD28, 147
  en la activación de los linfocitos T, 195-198, 196c-197c
  en la coestimulación, 146-147, 147f, 209
  receptores inhibidores, 147, 209-210, 210f
CD29, 33c
CD31, en la atracción de los leucocitos, 35
CD32, 238, 326c-327c
CD34, 57, 66
CD35, 336-338, 338t
CD36, 26
CD40
  en la activación
    de los linfocitos B, 226-227, 227f
    de los linfocitos T, 195, 198, 198f, 312
  en el cambio del isotipo, 228, 230-231
  mutaciones, 471f, 472
CD44, 148
  en la migración de los linfocitos T de memoria, 311
CD45
  en la activación de los linfocitos T, 202, 202c
  en los linfocitos de memoria, 55-56
CD46, 339t, 340
CD48, 147
CD49a-f, 33c
CD54, 33c
CD58, 147
CD59, 339t, 340, 341, 342f
CD62E, en la atracción de los leucocitos, 31, 32c
CD62L, en la atracción de los leucocitos, 31, 32c
CD62P, en la atracción de los leucocitos, 31, 32c
CD64, 326c
CD66, 405-406, 491
CD68, 26
CD80, 147, 195-198, 196c-197c
  en la inmunidad antitumoral, 409
CD81, 338
  en la activación de los linfocitos B, 220-221, 221f
CD85, 39c
CD86, 147, 195-198, 196c-197c
  en la inmunidad antitumoral, 409
CD89, 326c, 327c
CD94, 39c
CD94 NKG2, 41
CD95. *Véase* Fas.
CD95 ligando. *Véase* Ligando Fas (FasL)
CD152, 147, 198
  en la atenuación de las señales de los linfocitos T, 209-210, 210f
CD154, 148
  en la activación de los linfocitos B, 226-228, 227f
CDF. *Véase* Células dendríticas foliculares (CDF).
CDR. *Véase* Región(es) determinante(s) de la complementariedad (CDR).

CEA (antígeno carcinoembrionario), 405-406, 415t, 491
Célula(s)
  agredidas, reconocimiento por la inmunidad innata, 22
  dendríticas (CD)
    en la activación
      de los linfocitos B, 218
      de los linfocitos T, 191-192, 193f
    en la captura de los antígenos, 118-119, 122f
    definición, 493
    epiteliales, 118-119, 120c-121c, 122f
    foliculares (CDF), 56, 60, 493
      en la activación de los linfocitos B, 218, 228
      en la infección por el VIH, 483-484
      en la maduración de la afinidad, 234
    en la infección por el VIH, 481f, 482, 483-484
    intersticiales/dérmicas, 120c-121c
    linfa y, 59
    linfáticas, 120c-121c
    maduración, 120c-121c, 118, 119
    mieloides, 117, 120c-121c
    morfología, 118, 119f
    plasmocitoides, 30, 120c-121c
    presentación de antígenos, 56, 118-121, 117f, 118t, 119f, 122f
    en el sistema inmunitario
      adaptativo, 12, 14
      inmunitario innato, 30
    subconjuntos, 118, 120c-121c
    de tipo célula de Langerhans, 118, 120c-121c, 122f
    en la tolerancia a los linfocitos T, 251-252
  efectoras, 12-13, 15, 55, 493
  endoteliales, en el rechazo de los aloinjertos, 384
  del endotelio vascular, presentación de antígenos, 118t, 122
  epitelioides, 29, 313
  gigantes multinucleadas, en la infección por el VIH, 482
  inmunidad. *Véase* Inmunidad celular (IC).
  lesionadas, reconocimiento por la inmunidad innata, 22
  del manto, linfoma, translocaciones cromosómicas, 166c
  membranosas (M), 63, 64f, 494
  nucleadas, presentación de antígenos, 122
  plasmáticas
    definición, 493
    diferenciación, 216, 234-236, 236f
    en la inmunidad humoral, 16
    en la médula ósea, 58
    morfología, 55, 55f
    de vida
      corta, 234-236, 322
      prolongada, 236, 322
  presentadoras de antígenos (CPA), 56, 116-121
    y activación de los linfocitos T, 116-121, 116f
    en la autoinmunidad, 436, 437, 437f
    captación de los antígenos hacia los compartimentos vesiculares, 124-125
    células dendríticas, 117f, 118-121, 118t, 119f, 122f
    definición, 56, 113, 494
    descubrimiento, 116-117
    donantes, 381
    expresión del complejo péptido-CPH, 128-129
    generalidades, 12, 14, 14f
    en la inmunidad antitumoral, 408f
    linfocitos B, 117f, 118t
    macrófagos, 117f, 118t
    profesionales, 117, 493
    reconocimiento
      de aloantígenos, 380, 381
      del antígeno por los linfocitos T, 114
    tipos, 56
      funciones, 117, 117f, 119f
    vigilancia por los linfocitos T, 132, 132f
  progenitora(s)
    factor, 298-299, 298f, 299t
      en la hipersensibilidad inmediata, 456t
    hematopoyética(s) (CPHe), 57, 154, 155f, 493
      trasplante, 393-395, 394f
    pluripotenciales, 154, 155f
    trasplante, 393-395, 394f
  purificación, 530
  reticular(es) fibroblástica(s) (CRF), 59, 60f
  secretoras de anticuerpos, 216, 234-236, 236f
Células T. *Véase* Linfocito(s) T.
Centro(s) germinal(es)
  definición, 494
  del ganglio linfático, 59-60, 60f
  selección de los linfocitos B, 232-234, 234f, 235f
Cepa(s)
  alogénicas, 98
  arreactivas, 100
  congénicas, 98, 100c, 494
  de ratones
    beige, 466
    BXSB, 427c
    lpr, 427c, 436
  reactivas, 100
  singénicas, 98, 515
CFSE (éster de succinimidildiacetato de 5,6-carboxifluoresceína), 536
Chédiak-Higashi, síndrome, 465t, 466, 514
cIAP (inhibidores celulares de la apoptosis), 276c
Ciclofilina, 209
Ciclosporina, 387-388, 387t, 388f, 389, 494
Cicloxigenasa, 356c
CID (coagulación intravascular diseminada), 356c
  debida a una reacción ante la transfusión, 392-393
Cimógenos, 329
Cinasa(s)
  activada
    por el factor transformador del crecimiento β 1 (TAK1), 24
    por los receptores extracelulares (ERK), 205, 449
  amino terminal c-Jun (JNK), 206
  de IκB (IKK), 24, 220
  Jano (JAK), 281, 283c-285c
  SAS (proteína cinasa activada por el estrés), 206
Citocina(s), 267-301
  acciones
    autocrinas, 269
    paracrinas, 269
  antagonismo, 269f
  en la artritis reumatoide, 431c
  en el cambio del isotipo, 227, 228-230, 230t
  categorías funcionales, 270-271, 270t
  definición, 267, 268, 494
  y expresión del CPH de clase I, 109f, 110
  funciones de determinadas, 268f
  hematopoyéticas, 298-300, 298f, 299t
    CSF
      de granulocitos, 299t, 300
      de granulocitos-monocitos, 299t, 300
      de monocitos, 299t, 300
    eritropoyetina, 300
    factor de las células progenitoras (ligando de c-Kit), 298-299, 298f, 299t
    generalidades, 57-58, 271
    interleucina 3, 299-300, 299t
    interleucina 7, 299, 299t
    interleucina 9, 300
    interleucina 11, 300
  en la hipersensibilidad inmediata, 442, 449, 450t, 451f, 452-453
  en la inflamación, 288-289, 289f
  de la inmunidad
    adaptativa, 270t, 289-298, 290t
      APRIL, 297
      FAB, 297
      factor
        inhibidor de la migración, 297
        transformador del crecimiento β, 290t, 296
      interferón γ, 290t, 294-296, 295f
      interleucina 2, 289-292, 290t, 291f, 292f
      interleucina 4, 290t, 293, 293f
      interleucina 5, 290t, 293
      interleucina 13, 290t, 293-294
      Interleucina 16, 297
      interleucina 17, 290t, 296-297
      interleucina 21, 297
      interleucina 25, 297
      linfotoxina, 290t, 296
    innata, 270t, 273-289, 274t, 289f
      a las bacterias
        extracelulares, 354, 356c
        intracelulares, 360-362, 360f
      factor de necrosis tumoral, 273-278, 273f, 274t, 275c-276c, 277f
      funciones de determinadas, 268f
      generalidades, 44, 270
      interferones de tipo I (interferón α e interferón β), 274t, 285-287, 286f
      interleucina 1, 274t, 278-279
      interleucina 6, 274t, 287-288
      interleucina 10, 274t, 287
      interleucina 12, 274t, 281-285, 282f
      interleucina 15, 274t, 288
      interleucina 18, 274t, 288
      interleucina 23, 274t, 288

      - interleucina 27, 274t, 288
      - en sus primeras fases, 13
      - quimiocinas, 270, 274t, 279-281, 280t
      - y la vía de transmisión de señales Jak-STAT, 271, 271t, 283c-285c
  - en la inmunoterapia antitumoral, 411-413, 412f, 413t
  - e integrinas, 35
  - y linfocitos
    - citolíticos naturales, 41-42
    - vírgenes, 55
  - pleotropismo, 268, 269f
  - propiedades generales, 268-273, 268f, 269f
  - redundancia, 268, 269f
  - en las respuestas
    - de los anticuerpos, 227-228, 227f
    - celulares, 270
      - regulación, 269-270
  - sinergia, 269, 269f
  - síntesis, 268
  - de tipo I, 271
- Citocromo c, en la apoptosis, 256c
- Citólisis a través del complemento, 343, 343f
- Citomegalovirus (CMV), 365, 366c
  - en los pacientes receptores de un trasplante, 389, 395
- Citometría de flujo, 494, 528-530, 531f
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), 328-329, 329f, 494
  - en la infección por el VIH, 483
- CLA-1, 69
- Clasificador celular activado por fluorescencia (FACS), 494, 530, 531f
- Clon, linfocitos T
  - citotóxicos (LTC) específicos de un tumor, 400c, 401c
  - específicos de un antígeno, 535
- *Clostridium tetani*, 353t
- CLP, 155, 155f, 169
- CMV (citomegalovirus), 365, 366c
  - en los pacientes receptores de un trasplante, 389, 395
- *c-myc*, 494
  - en el linfoma de Burkitt, 166c
- Coagulación
  - intravascular diseminada (CID), 356c
    - debida a una reacción ante la transfusión, 392-393
- Coestimulador(es)
  - en la activación de los linfocitos T, 193f, 194-198, 195f, 196c-197c, 198f, 209
  - en la autoinmunidad, 436-437, 437f
  - en las células dendríticas, 56
  - definición, 494
  - inducible (ICOS), 147, 196c, 197c, 198
    - mutaciones, 471f, 472
  - en la inmunidad antitumoral, 407, 408f, 409, 411-412, 412f
  - en la presentación de los antígenos, 116
  - en la vigilancia por los linfocitos T, 132
- Cola, fragmentos, 88
- Colectinas
  - definición, 494
  - en el sistema inmunitario innato, 21t, 44
- Colitis ulcerosa, 428-431, 428t
- Colorantes fluorescentes, para estudiar la proliferación de los linfocitos T, 536
- Compatibilidad
  - donante-receptor, 389-391, 390c, 391f
  - del HLA, 390-391, 390c, 391f
- Complejo(s)
  - antígeno-anticuerpo. *Véase* Inmunocomplejo(s).
  - de ataque a la membrana (CAM)
    - definición, 494
    - efectos patológicos, 345c
    - estructura, 336, 337f
    - formación, 335, 336f
      - inhibición, 341, 342f
    - función, 343
  - C4b2b, en la vía clásica, 333
  - C5b,6,7, 335
  - correceptor de los linfocitos B, 220-221, 221f
  - péptido-CPH, 104-107, 105f, 107f
    - de clase I, 131-132
    - de clase II, 128-129
    - reconocimiento por los linfocitos T, 97, 98f
    - unión del receptor de los linfocitos T, 140-142, 141f
  - péptido propio-CPH, 128-129
  - principal de histocompatibilidad (CPH), 97-110, 494
    - compartimento, de clase II (MIIC), 128, 128f, 494
    - compatibilidad, 390-391, 390c, 391f
    - descubrimiento, 98-101
    - genes 98-100
      - en la autoinmunidad, 434-435, 434f, 435t
      - de clase I, 101, 108f
      - de clase II, 101, 108f
      - de clase III, 108, 108f
      - propiedades, 101
    - haplotipo, 101
    - humano, 98f, 100-101
    - moléculas
      - de clase I, 97, 506
        - defectos de expresión, 473t, 474
        - deficiencia, 366c, 473t, 474
        - estructura, 101-104, 102t, 103f
        - expresión, 109
        - y linfocitos citolíticos naturales, 38, 39c, 41
        - procesamiento del antígeno para su presentación, 123f, 124, 124t, 125f, 129-132, 130f, 131f, 132f
        - propiedades, 102-104, 102t, 103f
        - residuos polimorfos, 103, 103f
      - de clase IB, 108
      - de clase II, 97, 494
        - biosíntesis y transporte a los endosomas, 126-128, 127f, 128f
        - con cadenas invariables, 128, 127f
        - estructura, 102t, 104, 104f
        - expresión, 109, 109f
          - defectuosa, 473, 473t
        - procesamiento del antígeno para su presentación, 123f, 124-129, 124t, 125f-128f
        - propiedades, 102t, 104, 104f
        - residuos polimorfos, 103, 103f
      - definición, 494
      - estructura, 101-104, 102t, 103f, 104f
      - expresión, 109-110, 109f
        - defectos, 473t, 474
        - interferón γ, 295
      - en el rechazo de los aloinjertos, 378-382, 378f, 379f
      - y reconocimiento del antígeno por los linfocitos T, 114-115, 115f
      - residuos polimorfos, 103, 103f
      - unión de los péptidos, 104-107, 105f, 107f
    - murino, 98-100, 99f, 100c, 108
    - organización genómica, 107-109, 108f
    - presentación de antígenos asociada, importancia fisiológica, 133-134, 132f-134f
    - restricción, 100, 513
      - propio, 114-115, 115f, 494
    - tetrámero, 515
  - receptor de los linfocitos B (RLB)
    - definición, 495
    - respuestas funcionales a la formación de enlaces transversales por medio de antígenos, 221-222, 222f
    - transmisión de señales, 218-220, 218f, 219f
- Complemento, activación
  - características, 329-330
  - en la enfermedad del suero, 424-425, 425f
  - fenómeno central, 330
  - regulación, 339-341, 339t, 340f-342f
  - últimos pasos, 335-336, 336f, 337f, 337t
  - vías, 42-43, 43f, 330-336, 331f
    - alternativa, 330-331, 331f-333f
      - definición, 517
      - generalidades, 330-331, 331f-333f, 332t, 517
      - proteínas, 332t
    - clásica, 331-335, 331f, 334f, 336f
      - definición, 517
      - generalidades, 42, 43f, 330
      - proteínas, 335t
    - de la lectina, 43, 43f, 330, 331f, 335, 517-518
- Componente secretor, 346, 495
- Concanavalina A (Con-A), 535
- Conductos de células reticulares fibroblásticas (CRF), 59, 60f
- Conector para la activación de los linfocitos T (LAT), 205, 206f, 449
- Conjuntivitis alérgica, 458
- Constante
  - de disociación (K_d), 532
  - de la velocidad
    - de asociación (K_{on}), 532
    - de disociación (K_{off}), 532
- Contención, de las respuestas inmunitarias, 10f, 10t, 11, 14f, 261
- Correceptores
  - definición, 495
  - en la infección por el VIH, 479
  - en los linfocitos T, 145-146, 145f, 146f
- Corteza parafolicular, del ganglio linfático, 59, 60f
- Corticoesteroides
  - para el asma, 458
  - para las enfermedades por hipersensibilidad, 438
  - para la inmunodepresión, 387t, 389
- *Corynebacterium diphtheriae*, 353t
- CPA. *Véase* Células presentadoras de antígenos (CPA).

CPH. *Véase* Complejo principal de histocompatibilidad (CPH).
  propio, restricción, 114-115, 115f, 494
CPHe (células progenitoras hematopoyéticas), 57, 154, 155f, 493
CRF (células reticulares fibroblásticas), conductos, 59, 60f
CRIg (receptor del complemento de la familia de las inmunoglobulinas), 339
Cripticidinas, 28
Crohn, enfermedad, 428-431, 428t, 435
Cromatografía por afinidad, 527f, 528
Cromoglicato disódico, para el asma, 458
Cromosoma X, agammaglobulinemia ligada, (ALX), 171, 202c, 464, 471, 470t, 489
Cryptococcus neoformans, 362
CSF (factores estimuladores de colonias), 57, 298, 497
  de múltiples estirpes, 299-300, 299t
c-SMAC, 202
CTLA-4. *Véase* Antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4).
Cuerpos apoptósicos, 255c
Cúmulo
  de activación supramolecular (AASM), 142, 202-205, 204f
  de diferenciación (CD), 50, 51c
CXCL13, 61, 69, 70
  en la activación de los linfocitos B, 218
CXCR, 279, 280t
CXCR4, 69
  en la infección por el VIH, 479, 480f
CXCR5, 60, 61, 69
  en la activación de los linfocitos B, 218
CXCR13, 60

D

DAF (factor acelerador de la degradación), 339t, 340-341
DAG (diacilglicerol)
  definición, 495
  en la activación de los linfocitos T, 206, 207
DAL. *Véase* Adhesión leucocítica, deficiencia, (DAL).
DAP10, 41c
DAP12, 41c
Dausset, Jean, 100
DEA-ID (displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia), 466-467
Decidua uterina como lugar inmunológico privilegiado, 383c
Dectina 1, 26
Defectos
  en las cadenas γ comunes, 467
  de control del receptor de los linfocitos pre-B, 471
  en la fusión de los gránulos, 473t
Defensinas, 28, 28f, 495
Deficiencia(s)
  de ADA (adenosina desaminasa), 468-469, 468t
  del complemento, 344c-345c, 465
    en el lupus eritematoso sistémico, 427c
  selectiva
    de inmunoglobulinas (Ig), 470t, 471f, 472, 495
    de inmunoglobulina A (IgA), 470t, 471f, 472
Derivado proteínico purificado (PPD), 361c
Desaminasa inducida por la activación (AID), 227, 230-231, 233, 233f
  mutaciones, 471f, 472
Desensibilización, 458, 495
Desgranulación de los mastocitos, en las enfermedades alérgicas, 456
Desnutrición *proteínica*-calórica, 475-476, 476t
Desoxinucleotidil-transferasa terminal (TdT), 165, 169, 170, 171f
Desoxirribonucleasa activada por caspasa (CAD), 256c
Desviación inmunitaria, 486, 495
Determinante(s), 9, 495
  del antígenos, 90-91, 91f
  conformacionales, 90-91, 91f
  inmunodominantes, 134-135, 134f
  lineales, 90, 91f
  neoantigénicos, 91, 91f
Diabetes mellitus
  resistente a la insulina, 423t
  de tipo 1 (dependiente de insulina), 426, 428t, 429c, 433, 435t, 437, 495
Diacilglicerol (DAG)
  en la activación de los linfocitos T, 206, 207
  definición, 495
Diálisis de equilibrio, 530-532, 532f
Diana(s)
  del anticuerpo antiproliferativo 1 (TAPA-1), 338
    en la activación de los linfocitos B, 220-221, 221f
  celulares, destrucción por los linfocitos T citolíticos, 317-319, 318f
Diferenciación, 14f
  de los linfocitos T $CD4^+$, 192
  de los linfocitos T $CD8^+$, 194
Dificultad respiratoria del adulto, síndrome, 356c
DiGeorge, síndrome, 58, 176, 468t, 469, 514
Disgenesia reticular, 468t, 470
Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (DEA-ID), 466-467
Disqueratosis, en la enfermedad del injerto contra el huésped, 394f
Diversidad
  de anticuerpos, 93
  combinatoria, 167, 495
  definición, 495
  de la respuesta inmunitaria, 10, 10t, 11
  de unión, 167-169, 168f, 495
Diversificación de la región N, 168-169, 168t
DMID (diabetes mellitus dependiente de insulina), 426, 428t, 429c, 433, 435t, 495
DO, 128
Doble señal, hipótesis para la activación de los linfocitos, 44-45, 45f, 147, 500
Doherty, Peter, 114
Dominio(s)
  de atracción y activación de caspasas (CARD), proteínas continentes, 26, 220
  de homología
    Btk, 202c
    Tec (TH), 202c
    Src 1 (SH1), 202c
    Src 2 (SH2), 200, 201c, 202c, 495-496
    Src 3 (SH3), 201c, 202c, 496
  de inmunoglobulina (Ig), 81-84, 81f, 83c, 496
  de muerte, 257c
    asociado al Fas (FADD), 257c, 276c
    transmisión de señales del receptor para el TNF, 271t, 276c
  variables (V), 83c
    de los receptores de los linfocitos T, 139, 140f
Donante, 375
  tolerancia específica, 391
DPP10, en la hipersensibilidad inmediata, 456t
DT1 (diabetes mellitus de tipo 1), 426, 428t, 429c, 433, 435t, 437

E

EAE (encefalomielitis autoinmunitaria experimental), 428, 430c, 496
EBNA (antígenos nucleares de Epstein-Barr), 404c
Eccema, 455, 459
Ectoparásitos, 496
Edema angioneurótico hereditario, 340
EGC (enfermedad granulomatosa crónica), 37, 465-466, 465t, 496
EGFR (receptor para el factor de crecimiento epidérmico), anticuerpos bloqueantes, 416
Ehrlich, Paul, 8, 9, 432
EICH (enfermedad del injerto contra el huésped), 394, 394f, 496
EII (enfermedad inflamatoria intestinal), 428-431, 428t, 435, 496
ELAM-1 (molécula de adhesión leucocítica al endotelio 1), 32c
Elastasa, en los fagolisosomas, 36
Electroforesis, 80
  en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE), 528, 529f
Elementos de la respuesta estimulada por el interferón (ISRE), 285
Eliminación, 162, 163f
  clonal, 157, 184, 246, 496
  en la tolerancia a los linfocitos T, 246, 248f, 253-254, 254f
ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción), 497, 526, 526f, 537-538
ELISPOT (enzimoinmunoanálisis de adsorción monocelular), 537, 538
Elk, 205
EM (esclerosis múltiple), 426, 428t, 430c, 435t
Encefalomielitis autoinmunitaria experimental (EAE), 428, 430c, 496
Encefalopatía del sida, 485
Endocitosis, antígenos incorporados
  presentación, 133, 133f
  procesamiento, 124-129, 123f, 124t, 125f-128f
Endonucleasa Apel, 231, 233f
Endosomas, 124, 496
  biosíntesis y transporte de las moléculas del CPH de clase II, 126-128, 127f, 128f
Endotelitis en el rechazo de los aloinjertos, 384
Endotoxina(s), 354, 496
  respuestas fisiológicas y patológicas, 356c

Enfermedad(es)
  alérgicas
    en el hombre, 456-459, 457f, 458f
    inmunoterapia, 458
    sellos distintivos, 442
  autoinmunitarias, 11
    definición, 419, 496
    mecanismos efectores, 432
    sistémicas o específicas de un órgano, 432
  granulomatosa crónica (EGC), 37, 465-466, 465t, 496
  por hipersensibilidad, 419-439
    por anticuerpos, 420, 420t, 421-423
      datos anatomopatológicos, 423, 424f
      ejemplos, 422-423, 423t
      mecanismos efectores, 422, 422f
      tipos, 421, 421f
    autoinmunitarias, 432-438, 433f, 434f, 435t, 436t, 437f
    causas y tipos, 419-421, 420t
    clasificación, 420-421, 420t
    debidas a la hipersensibilidad inmediata, 420, 420t, 441-461
    definición, 419, 497
    por inmunocomplejos, 420, 420t, 421f
      enfermedad del suero, 424-425, 425f, 426t
      glomerulonefritis postestreptocócica, 426t
      lupus eritematoso sistémico, 421f, 425, 426t, 427c
      panarteritis nudosa, 426t
      reacción de Arthus, 425
    por linfocitos T, 420-421, 420t, 425-432
      citotóxicos, 426f, 431-432
      retardada, 425-431, 426f, 428t, 429c-431c
    planteamientos terapéuticos, 438
    retardada (HSR), 425-431, 426f, 428t, 429c-431c
  inflamatoria(s)
    intestinal (EII), 428-431, 428t, 435, 496
    inmunitarias, 312, 420-421, 420t, 425-432, 426f
  del injerto contra el huésped (EICH), 394, 394f, 496
  inmunitarias, 419-439
    por anticuerpos, 420, 420t, 421-423
      datos anatomopatológicos, 423, 424f
      ejemplos, 422-423, 423t
      mecanismos efectores, 422, 422f
      tipos, 421, 421f
    autoinmunitarias, 432-438, 433f, 434f, 435t, 436t, 437f
    causas y tipos, 419-421, 420t
    clasificación, 420-421, 420t
    debidas a la hipersensibilidad inmediata, 420, 420t, 441-461
    por inmunocomplejos, 420, 420t, 423-425
      enfermedad del suero, 424-425, 425f, 426t
      glomerulonefritis, 424f
        postestreptocócica, 426t
      lupus eritematoso sistémico, 421f, 425, 426t, 427c
      panarteritis nudosa, 426t
      reacción de Arthus, 425
    por linfocitos T, 420-421, 420t, 425-432
      citotóxicos, 426f, 431-432
      retardada, 425-431, 426f, 428t, 429c-431c
    planteamientos terapéuticos, 438
  por inmunocomplejos, 345c, 420, 420t, 423-425, 496
    enfermedad del suero, 424-425, 425f, 426t
    glomerulonefritis, 424f
      postestreptocócica, 426t
    lupus eritematoso sistémico, 421f, 425, 426t, 427c
    panarteritis nudosa, 426t
    reacción de Arthus, 425
  por inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X, 155
  del suero, 424-425, 425f, 426t, 496-497
Enmascaramiento del antígeno, 410
Entamoeba histolytica, 367t
Enterotoxinas, 357c
  estafilocócicas, 357c
Enzimas
  de los gránulos, en la hipersensibilidad inmediata, 451f, 452
  reparadoras de las roturas del ADN bicatenario (RRBC), 161, 165
  RRBC (reparadoras de las roturas del ADN bicatenario), 161, 165
Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), 497, 526, 526f, 537-538
  monocelular (ELISPOT), 537, 538
Eosinófilo(s)
  definición, 497
  en la hipersensibilidad inmediata
    mediadores derivados, 450t, 453
    morfología, 447f
    propiedades, 445t, 453
  en la inmunidad celular, 15, 323
  interleucina 5 y, 293
  número, 49t
  en la respuesta inmunitaria a los parásitos, 368
Eotaxina, 453
Epinefrina para la anafilaxia, 457
Epítopo(s), 9, 90-91, 91f, 497
  inmunodominante, 134-135, 134f, 497
  propagación, 430c, 433
Epo (eritropoyetina), 300
Epstein-Barr, virus, (VEB), 353t, 518
  anticuerpos, 408
  CR2 y, 338
  inmunodeficiencia y, 404c-405c
  e interleucina 10, 287, 365
  y linfoma, 227
  y neoplasia maligna, 403, 404c-405c
  en los pacientes receptores de un trasplante, 389, 395
  patogenia, 404c
  secuelas clínicas, 404c
  en el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, 474
Eritroblastosis fetal, 393
Eritropoyetina (Epo), 300
ERK (cinasa activada por los receptores extracelulares), 205, 449
ERO. *Véase* Especies reactivas del oxígeno.
Escisión, en la recombinación de V(D)J, 164, 164f
Esclerosis múltiple (EM), 426, 428t, 430c, 435t
Escherichia coli, 352t
Especialización, 10t, 11
Especies reactivas del oxígeno (ERO)
  en la activación de los macrófagos, 311f, 312, 361c
  en la enfermedad granulomatosa crónica, 465, 465t
  en la fagocitosis, 36-37, 295, 328
  fungicidas, 362
Especificidad
  de los anticuerpos, 93
  definición, 497
  en el reconocimiento inmunitario, 20-22, 20t, 21t
  de la respuesta inmunitaria, 9-10, 10f, 10t, 11
  y tolerancia inmunitaria, 244-245
Esplenectomía, inmunodeficiencia, 476t, 476
Espondilitis anquilosante, 434, 435t
Esporozoítos, 369c
Esquistosomas, evasión de la inmunidad, 368-370
Esquistosomiasis, 365, 368
Esquizontes, 369c
Estallido respiratorio
  definición, 497
  en la fagocitosis, 36
*Éster de succinimidildiacetato de 5,6-*carboxifluoresceína (CFSE), 536
Estimulador de los linfocitos B (BLyS), 174, 218
Estirpe(s)
  factor estimulador de las colonias, 299-300, 299t
  de los linfocitos B, asignación, 154-155, 154f, 155f
Estreptococos del grupo A, 352t
Exclusión
  alélica, 171, 247c, 497
  del isotipo de cadena ligera, 173
Exón I, 231
Exotoxinas, 354
Expansión clonal
  definición, 497
  generalidades, 10t, 11, 14f, 15
  de los linfocitos T
    CD4$^+$, 192
    CD8$^+$, 193, 194f
Expresión
  codominante, 378
    de los genes del CPH, 101
  génica del VIH, proteína Rev, 480
Extravasación, 497

F

FAB (factor activador de los linfocitos B), 55, 174, 286
  en la activación de los linfocitos B, 218
  en la producción de anticuerpos, 238
FACS (clasificador celular activado por fluorescencia), 494, 530, 531f
Factor(es)
  acelerador de la degradación (DAF), 339t, 340-341
  activador
    de la apoptosis 1 (FAAP-1), 256c
    de los linfocitos B (FAB), 55, 174, 297
      activación de los linfocitos B, 218
      en la producción de anticuerpos, 238
    de las plaquetas (PAF), 452, 497

Factor(es) *(cont.)*
  autocrino, 497
    citocinas, 269
  de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), anticuerpos bloqueantes, 416
    en el cambio de isotipo, 230t, 231
  estimulador(es) de las colonias (CSF), 57, 298, 497
    de granulocitos (G-CSF), 299t, 300, 497
    de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), 299t, 300
      en la inmunoterapia antitumoral, 412, 412f, 413t
    de monocitos (M-CSF), 299t, 300, 497
    de múltiples estirpes, 299-300, 299t
  inhibidor de la migración (MIF), 297
  de necrosis tumoral (TNF), 273-278
    acciones biológicas, 273-278, 277f
    en la activación de los linfocitos T, 195
    en la artritis reumatoide, 431c
    en la atracción de los leucocitos, 31, 35
    definición, 498
    estructura, 273
    factor(es) asociado(s) al receptor (TRAF), 276c, 498
      en la activación de los linfocitos B, 226, 227
      en la inmunidad innata, 273
      transmisión de señales por el receptor del TNF, 271t
    factor asociado al receptor (TNF) 6 (TRAF-6), 24, 278
    familia de receptores (TNF-R), 272, 272f
      transmisión de señales, 275c-276c
    en la hipersensibilidad inmediata, 452-453
    en la inmunidad innata, 288
    en la inmunoterapia antitumoral, 413, 413t
    en la lesión inducida por los lipopolisacáridos, 356c
    de membrana, 273
    en la migración de los linfocitos $T_{H}1$, 310
    producción, 273
    receptor(es) (TNF-R), 273, 512
      estructura, 273, 273f
      tipos, 273, 273f
    en la respuesta inmunitaria a las bacterias extracelulares, 354, 355f
    en el *shock* séptico, 277-278, 277f, 354
    transmisión de señales, 271t
  de necrosis
    tumoral α (TNF-α), 273
    tumoral β (TNF-β), 273, 296, 505
  nefrítico C3 (FNeC3), 344c
  nuclear
    κB (NF-κB)
      en la activación
        de los linfocitos B, 220
        de los linfocitos T, 208f, 209
        de los macrófagos, 312
      definición, 498
      en la hipersensibilidad inmediata, 449
      y receptor de tipo *toll*, 24, 26
      transmisión de señales, defectos hereditarios, 466-467
    de los linfocitos T activados (NFAT)
      en la activación de los linfocitos T, 208-209, 208f
      ciclosporina y, 388
      definición, 498
      en la hipersensibilidad inmediata, 449
  paracrinos
    citocinas, 269
    definición, 498
  regulador
    del interferón (IRF), 285
    del interferón 1 (IRF-1), en la activación de los macrófagos, 312
    del interferón 3 (IRF-3), 24
    del interferón 7 (IRF-7), 24
  reumatoides, 88c, 431c
  de transcripción
    E2A, 169, 170f
    EBF, 169, 170f
  transformador del crecimiento β (FCT-β), 290t, 296, 497
Factor B, 330, 332t
Factor D, 330, 332f, 332t
  deficiencia, 344c
Factor H, 339t, 340
  deficiencia, 344c
  reclutamiento por los patógenos, 345
Factor I, 339t, 341, 341f
  deficiencia, 344c
Fago, exposición, 79c
Fagocito(s)
  actividades microbicidas defectuosas, 465-466
  mononucleares
    definición, 498
    presentación de antígenos, 56
    en el sistema inmunitario innato, 29-30, 29f, 30f
  oxidasa (phox), 36-37, 328
    en la enfermedad granulomatosa crónica, 455, 465
  receptores para Fc, 324-328, 326c-328c
  en la respuesta inmunitaria
    adaptativa, 13, 303-304
    a las bacterias
      extracelulares, 354
      intracelulares, 358, 358f
  en el sistema inmunitario innato, 29-42
    mononucleares, 29-30, 29f, 30f
  trastornos, 465-467, 465t
Fagocitos 91, oxidasa (phox-91), 465
Fagocitosis, 7, 8f
  complemento, 341-342, 343f
  definición, 498
  en la enfermedad por anticuerpos, 422, 422f
  de los microbios, 35-36, 35f
  radicales de peroxinitrito, 37
  en la respuesta inmunitaria a los parásitos, 365
  a través de anticuerpos, 324-329, 325f, 326c-328c, 329f
Fagolisosomas, 35f, 36
Fagosomas, 35f, 36, 124-125, 498
Falta de reactividad, frente a uno mismo, 10t, 11
Familia
  Bcl, en la apoptosis, 254, 256c
  Bcl-2, en la apoptosis, 254, 256c
  de receptores
    citolíticos de tipo inmunoglobulina (KIR), 39c, 41, 316, 511
    para el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), 272f
    para el GM-CSF (factor estimulador de las colonias de granulocitos-monocitos), 272f
Fas, 498
  en la apoptosis, 254, 256c-257c
  en la autoinmunidad, 435-436, 436t
Fase
  de desencadenamiento, 313, 313f
  efectora, 498
Feto
  alogénico, respuestas inmunitarias, 382, 383c
  respuestas inmunitarias, 382, 383c
α-fetoproteína (AFP), 406
FHA (fitohemaglutinina), 498-499, 535
Fibrinógeno, como reactante de la fase aguda, 356c
Fibrosis
  del injerto, 387
  interleucina 13, 294
  en la reacción de hipersensibilidad retardada, 313
Ficolinas, 335
  en el sistema inmunitario innato, 21t, 44
Fiebre
  factor de necrosis tumoral y, 277
  del heno, 458
  reumática, 355, 437
    aguda, 423t
  en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 356c
Filadelfia, cromosoma, 167c
Filaria, 367t, 370
Filariasis linfática, 370
FITC, 536
Fitohemaglutinina (FHA), 498-499, 535
FK-506, 387, 387t, 388, 499
Folículos linfáticos, 499
  primarios y secundarios, 59, 60f
Fos, 205
  en la activación de los linfocitos B, 220
Fosfatasa, 499
  proteínica, 499
Fosfatidilinositol 3 (PI-3), cinasa, 200
Fosfatidilinositol trifosfato (PIP_3), 200
Fosfato de esfingosina 1 (S1P), 68
Fosfolipasa C (PLC), en la activación de los linfocitos B, 220
Fosfolipasa Cγ (PLCγ), 449, 499
Fosfolipasa Cγ1 (PLCγ1), 206, 207f
Fosforilasa de nucleósidos purínicos (PNP), deficiencia, 468t, 469
Fosforribosiltransferasa de hipoxantina-guanina (HGPR), e *hibridomas*, *77c*
FoxP3, 499
  en la autoinmunidad, 435, 436t
FPR, 26
FPRL1, 26
Fragmento C3b inactivado (C3bi), 33c
Fragmento $F(ab')_2$, 323, 499
Fragmento Fab, 84, 84f, 86f, 323, 497
Fragmento Fc, 84, 84f, 498
FTY720, 68, 389
Fucosiltransferasa, 386

Funciones efectoras, 12f
  de los anticuerpos, 86, 87t, 94-95
  de los linfocitos B, 54t
  de los linfocitos T, 54t
Fyn, en la activación de los linfocitos T, 199

G

Gab2 (proteína 2 de tipo fijador asociada a Grb-2), 449
Gametocitos, 369c
Gammaglobulinas, 80
Ganglios linfáticos
  anatomía y funciones, 58-61, 59f-61f
  definición, 499
  migración
    de los linfocitos B, 69-70
    de los linfocitos T vírgenes, 66-68
Gangliósido GD_3, 406
Gangliósido GD_2, 406, 415t
Gangliósido GM_2, 406
Gangliósidos, en el melanoma, 406
GAS (lugares activados por el interferón γ), 285
GATA-3, 169, 170f, 499
  en la diferenciación del T_H2, 307, 308, 308f
gC (glucoproteína C-1), 346
G-CSF (factor estimulador de las colonias de granulocitos), 299t, 300, 497
Gen(es)
  activador
    de la recombinación (RAG), proteínas, expresión, 169-170, 171f, 176f, 177
    de la recombinación 1 (RAG1), 164-165, 175, 499
      deficiencia, 468t, 469
    de la recombinación 2 (RAG2), 164-165, 175, 499
      deficiencia, 468t, 469
  AIRE (regulador autoinmunitario), en el síndrome poliendocrino autoinmunitario, 248, 435, 436t, 513
  asociado a la diferenciación del melanoma 5 (MDA5), 26, 363
  brk, 171
  conversión, 108
  env, del VIH, 478f, 480, 485
  FOXN1, 469
  FOXP3, 252-253
  de fusión *BCR/C-ABL*, 167c
  gag, del VIH, 478f, 480, 481, 485
  HLA
    en la artritis reumatoide, 431c
    en la autoinmunidad, 434-435, 434f, 435t
    en la diabetes mellitus, 429c
  de histocompatibilidad, 98
  inducible por ácido retinoico I (RIG-I), 26
    en la respuesta inmunitaria a los virus, 363
  de las inmunoglobulinas (Ig)
    expresión, 170, 171f, 172f
    generación de la diversidad, 167-169, 168f, 168t
    mutaciones somáticas, 232-234, 234f, 235f
    organización de la línea germinal, 158f, 159-160, 159f
    recombinación V(D)J, 158, 160-165, 162f-165f
    regulación de la transcripción, 165, 165f
  Ir (respuesta inmunitaria), 99-100, 134, 455, 499
  mutados, productos, como antígenos tumorales, 399-401
  no polimorfos, 98
  polimorfos, 98
    HLA, 101
  de los receptores del antígeno
    diversidad, 162f
    reordenamiento, 158, 160-165, 162f-165f
      en la maduración de los linfocitos, 154, 154f, 155
  regulador autoinmunitario *(AIRE)*, en el síndrome poliendocrino autoinmunitario, 248, 435, 436t, 513
  de la respuesta inmunitaria (Ir), 99-100, 134, 455, 499
  supresores tumorales, mutaciones, como antígenos tumorales, 398
  V, mutaciones somáticas, 232-234, 234f, 235f
Globulinas, 80
Glóbulos blancos, número, 49t
Glomerulonefritis
  por anticuerpos, 422, 424f
  definición, 499
  postestreptocócica, 355, 426t
Glucoproteína
  de la cubierta (Env), 477, 499
  oligodendrocítica de la mielina (GOM), 430c
Glucoproteína C-1, 346
GlyCAM-1, 66
GM-CSF (factor estimulador de las colonias de granulocitos-monocitos), 299t, 300
  en la inmunoterapia antitumoral, 412, 412f, 413t
Golpe mortal, 499
GOM (glucoproteína oligodendrocítica de la mielina), 430c
Goodpasture, síndrome, 423t, 424f
gp41, en el VIH, 477, 477f, 479f, 480f, 481
gp120, en el VIH, 477, 477f, 479f, 480f, 481
GP160, 346
Granulisina, 319
Granuloma(s)
  definición, 499
  en la esquistosomiasis, 368
  en la hipersensibilidad retardada, 313-314, 314f
  en la respuesta a las bacterias intracelulares, 360
  en la tuberculosis, 361c
Gránulos
  azurófilos, en los neutrófilos, 29
  específicos, en los neutrófilos, 29
Granzimas, 42, 257c, 317-318, 318f, 499
Graves, enfermedad, 422, 423t
Grb-2, 205, 206f
Grupos sanguíneos, 386c
  ABO, determinación, 389, 390c
  antígenos, 384, 386c, 389

H

Haplotipo, 499
  HLA extendido, 434
Hapteno(s), 90, 114, 224, 499-500
  transportador, efecto, 224-226, 226f
Hassall, corpúsculos, 58
HAT, medio, e hibridomas, 77c
HCDM (marcadores de diferenciación celular humanos), 519-524
Helmintos, 365-370
  definición, 500
  eliminación mediante anticuerpos, 329
  inmunidad
    adaptativa, 367-368, 367t, 369c
      T_H2, 304, 307-309, 314-315, 315f
    evasión, 368-370, 368t, 370f
    innata, 365
  reacción inmunitaria mediante IgE, 459
Hematopoyesis, 57-58, 57f, 500
Hemocitos, 30
Hemoglobinuria paroxística nocturna, 340-341
Hendiduras de unión peptídica, 106, 107f, 500
Heparina, 452
Hepatitis vírica, 420
Hepatocitos, factor de necrosis tumoral y, 277
Heptámero, 161-162, 163f
Heridas, cicatrización, quimiocinas, 281
HGP (hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa), e hibridomas, 77c
Hibridación sustractiva, 139c
Hibridomas, 77, 77c-79c, 234f, 500
Hiperexpresión, en los ratones transgénicos, 532
Hipermutación somática, 232-234, 234f, 235f, 500
Hipersensibilidad
  por anticuerpos (de tipo II), 420, 420t, 421-423
    datos anatomopatológicos, 423, 424f
    ejemplos, 422-423, 423t
    mecanismos efectores, 422, 422f
    tipos, 421, 421f
  inmediata (de tipo I), 420, 420t, 441-461
    aminas biógenas, 451-452, 451f
    basófilos
      mediadores derivados, 450t, 451f, 452-453
      morfología, 447f
      propiedades, 445t, 447
      unión de la IgE, 444-445, 445f
    características generales, 442-443, 442f
    citocinas, 442, 449, 450t, 451f, 452-453
    definición, 441, 500
    enfermedades causadas, 456-459
      alergias a los alimentos, 458-459
      anafilaxia sistémica, 456-457
      asma bronquial, 443, 455, 456t, 457-458, 457f, 458f
      eccema, 455, 459
      inmunoterapia, 459
      rinitis alérgica, 443, 458
      urticaria, 459
    enzimas de los gránulos, 451f, 452
    eosinófilos
      mediadores derivados, 450t, 453
      morfología, 447f
      propiedades, 445t, 453
    IgE
      misiones protectoras, 459
      producción, 442, 442f, 443-444
      unión a los mastocitos y los basófilos, 442, 444-445, 445f

Hipersensibilidad *(cont.)*
    linfocitos B, 444
    linfocitos T_H2, 442, 442f, 443-444
    manifestaciones clínicas y anatomopatológicas, 442-443
    mastocitos
      activación, 442, 442f, 446f, 447-450, 448f
      mediadores derivados, 450-453, 450t, 451f
      misiones protectoras, 459-460
      propiedades, 445t, 446-447
      subconjuntos, 446-447, 447t
      unión de la IgE, 442, 442f, 444-445, 445f
    mediadores lipídicos, 449, 450t, 451f, 452, 453
    misiones protectoras, 459-460
    predisposición genética, 442, 455-456, 456t
    proteoglucanos, 452
    reacciones, 453-455
      fase tardía, 442f, 454-455, 454f
      inmediata, 442f, 453-454, 454f, 455f
  por inmunocomplejos (de tipo III), 420, 420t, 421f, 423-425
    enfermedad del suero, 424-425, 425f, 426t
    glomerulonefritis postestreptocócica, 426t
    lupus eritematoso sistémico, 421f, 425, 426t, 427c
    panarteritis nudosa, 426t
    reacción de Arthus, 425
  por linfocitos T (de tipo IV), 420-421, 420t, 425-432
    debida a los linfocitos T citotóxicos, 426f, 431-432
    retardada, 425-431, 426f, 428t, 429c-431c
  retardada (HSR), 312-314, 313f
    definición, 304, 500
    enfermedades causadas, 425-431, 426f, 428t, 429c-431c
    en la esquistosomiasis, 368
    morfología, 314f
    en la tuberculosis, 361c
Hipertiroidismo, 422, 423t
Hipogammaglobulinemias, 470t
Hipótesis
  de la higiene en el asma, 457
  de la red, 262
  de la selección clonal, 14, 15f, 500
Histamina
  definición, 500
  en la hipersensibilidad inmediata, 451-452
Histocompatibilidad, pruebas, 389-391, 390c, 391f, 509
Histoplasma capsulatum, 353t, 362
HLA (antígeno leucocítico humano), 99f, 100, 101, 500
HLA-A, 107
HLA-B, 107
HLA-C, 107
HLA-D, 101
HLA-DM, 107, 500
  péptido de la cadena invariable asociada a la clase II y, 128, 127f
HLA-DMA, 107
HLA-DMB, 107
HLA-DO, 128
HLA-DQ, 101
HLA-DR, 101
HLA-E, 41
HLA-G, 108, 383c
HLA-H, 108
Hodgkin, enfermedad, 476
Homeostasis, 10t, 11, 14f, 500
  en el sistema inmunitario, 260-262, 262f
Homología a pleckstrim (PH), dominio, 202c
Hongos, inmunidad, 353t, 362
HSR. *Véase* Hipersensibilidad retardada (HSR).
HTLV-1 (virus linfótropo de los linfocitos T humanos 1), 405
  inmunodeficiencia, 476

I

IκB, 24
IC. *Véase* Inmunidad celular (IC).
ICAD (inhibidor de la ADNasa activada por caspasa), 256c
ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular 1), 33c, 35
ICAM-2 (molécula de adhesión intracelular 2), 33c
ICAM-3 (molécula de adhesión intracelular 3), 33c
ICF, síndrome 470t, 472
ICOS (coestimulador inducible), 147, 196c, 197c, 198
  mutaciones, 471f, 472
Idiotipo(s), 88c, 262, 500
Idiótopos, 88c
IDVC (inmunodeficiencia variable común), 470t, 471f, 472
IFN. *Véase* Interferón(es) (IFN).
Ig. *Véase* Inmunoglobulina(s) (Ig).
IgA, deficiencia selectiva, 470t, 471f, 472
IgG
  deficiencias selectivas de subclases, 470t
  intravenosa contra las enfermedades por hipersensibilidad, 438
Ignorancia clonal, 500
I_i (cadena invariable), 126-128, 127f, 492
IKKγ (inhibidor de la cinasa de κB γ), 466
IL. *Véase* Interleucina(s) (IL).
Inactivación génica dirigida, 532-535, 533f-534f
INEC (inhibidor estafilocócico del complemento), 345-346
Infección(es). *Véase también* Microbios.
  y autoinmunidad, 432, 433f, 436-438, 437f
  por *Candida*, 362
  factor de necrosis tumoral, 277
  inmunodeficiencia, 463-464, 476
  oportunistas en el sida, 484t, 485
  quimiocinas, 279-281
Inflamación, 13
  acumulación leucocítica, 35
  y la circulación de los linfocitos T, 65-66
  citocinas, 288-289, 289f
  complemento, 342, 343f
  debida a la respuesta de la inmunidad humoral, 354
  definición, 27, 501
  en la enfermedad por anticuerpos, 422, 422f
  factor de necrosis tumoral, 276, 277f
  formación de un tumor, 416
  granulomatosa
    en la hipersensibilidad retardada, 313-314, 314f
    en las micosis, 362
    en la respuesta a las bacterias intracelulares, 360
    en la tuberculosis, 361c
  en la hipersensibilidad
    inmediata, 454-455
    retardada, 425
  inmunitaria, 310, 501
  interleucina 13, 294
  linfotoxina, 296
  macrófagos, 312
  migración de los linfocitos T efectores hacia el foco, 68-69
  quimiocinas, 279-281
Inhibidor(es)
  de la apoptosis (IAP), 256c
    ligado al cromosoma X (IAPX), 474
  del C1 (C1 INH), 339t, 340, 340f, 501
  de la calcineurina, 387-388, 387t
  de la cinasa de κB γ (IKKγ), 466
  de la desoxirribonucleasa activada por caspasa (ICAD), 256c
  estafilocócico del complemento (INEC), 345-346
Injerto(s)
  alógeno. *Véase* Aloinjerto.
  arterioesclerosis, 491
    acelerada, 384f, 387
  autógeno. *Véase* Autoinjerto.
  cutáneo, 375
  definición, 375, 501
  frente a la leucemia, 415
  rechazo, 98, 99f, 100c, 512
    acelerado, 384, 392
    activación de los linfocitos T alorreactivos, 380, 381-382, 382f
    agudo, 384-386, 384f, 385f, 512
    crónico, 384f, 385f, 386-387, 512
    genética, 377-378, 377f
    hiperagudo, 383-384, 384f, 385f, 512
    mecanismos efectores, 382-387, 384f, 385f
    prevención y tratamiento, 387-391, 387t, 388f, 390c, 391f
      inmunodepresión, 387-389, 387t, 388f
      métodos
        para inducir la tolerancia o la supresión específica del donante, 391
        para reducir la inmunogenia del aloinjerto, 389-391, 390c, 391f
    primario, 375, 376f
    pruebas experimentales, 375-376, 376f
    secundario, 376, 376f
  isógeno. *Véase* Isoinjerto.
  xenógeno. *Véase* Xenoinjerto.
Inmunidad
  activa, 7, 9f, 501
  adaptativa
    a las bacterias
      extracelulares, 354, 355f
      intracelulares, 358-362, 358f
    definición, 501
    a los hongos, 353t, 362
    a los parásitos, 365-368, 367t, 369b
    a los virus, 363-364, 363f

  adquirida. *Véase* Inmunidad adaptativa.
  antitumoral, 408f
    bloqueo de las vías inhibidoras para favorecer, 414
    características generales, 397-399, 398f
    demostración experimental, 398, 398f
    supresión, 409-410
  de barrera, linfocitos T_H2, 314
  celular (IC)
    definición, 501
    frente a las bacterias intracelulares, 357
    frente a los hongos, 362
    frente a los parásitos, 367
    frente al VIH, 486
    generalidades, 7, 8, 8f, 14f, 15-16
    inducción y fases efectoras, 304, 306f
    mecanismos efectores, 303-320
    tipos, 303-304, 304f-306f
  definición, 3, 501
  específica, 6
  evasión, 352
    por las bacterias
      extracelulares, 355-357, 358t
      intracelulares, 358t, 361-362
    por los parásitos, 368-370, 368t, 370f
    por los tumores, 408-410, 408f
    por los virus, 364-365, 364t, 366c
      VIH, 486
  humoral, 6-7, 8, 8f, 14f, 16
    definición, 501
    generalidades, 321-323, 322f, 323t
    inducida por una vacuna, 325t
    introducción histórica, 8-9
    mecanismos efectores, 321-348
  innata (natural, natal). *Véase* Sistema inmunitario innato.
  natal. *Véase* Sistema inmunitario innato.
  natural. *Véase* Sistema inmunitario innato.
  neonatal, 501
    anticuerpos, 346-347
  pasiva, 7-8, 9f, 501
  protectora, por anticuerpos, 321-329, 322f
  teoría celular, 9
Inmunización pasiva, 8, 372, 475
Inmunoanálisis, cuantificación de los antígenos, 525-527, 526f
Inmunocomplejo(s), 92, 93f, 501
  debidos a los virus, 364
  solubilización, 343
Inmunodeficiencia(s), 463-488
  adquirida (secundaria), 475-476, 476t
    definición, 463, 501
    sida. *Véase* Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).
  y autoinmunidad, 464
  y cáncer, 464
  características generales, 463-464, 464t
  combinada(s) grave(s) (IDCG), 467-470, 467f, 468t, 501
    debida a defectos
      en la recombinación V(D)J, 468t, 469
      en la transmisión de señales por el receptor para citocinas, 467-468, 468t
      en las vías de recuperación de las purinas, 468-469, 468t
    debida a un desarrollo defectuoso del timo, 468t, 469
    debida a una transmisión de señales de control de los pre-RLT defectuosa, 468t, 469
    disgenesia reticular y, 468t, 470
    ligada al cromosoma X, 155, 467-468
  congénita (primaria), 464-475, 502
    combinada grave, 467-470, 467f, 468t, 501
    debida a las deficiencias de anticuerpos, 464, 470-472, 470t, 471f
    debida a los defectos en la activación y el funcionamiento de los linfocitos T, 464-465, 464t, 471f, 472-475, 473t
    debida a los defectos en la inmunidad innata, 464, 465-467, 465t
    definición, 463
    planteamientos terapéuticos, 475
    trastornos multisistémicos, 475
  displasia ectodérmica anhidrótica, 466-467
  e infección, 463-464
  primaria. *Véase* Inmunodeficiencia congénita.
  tras el trasplante de médula ósea, 395
  trastornos multisistémicos, 475
  variable común (IDVC), 470t, 471f, 472
  y el virus de Epstein-Barr, 404c-405c
Inmunodepresión
  definición, 502
  para la enfermedad del injerto contra el huésped, 394
  inmunodeficiencia, 476, 476t
  para el rechazo del aloinjerto, 387-389, 387t, 388f
Inmunofijación, análisis, 526-527
Inmunofluorescencia, 502, 530
Inmunógenos, 90, 502
Inmunoglobulina(s) (Ig), 80, 502
  deficiencia selectiva, 470t, 471f, 472, 495
  durante la maduración de los linfocitos B, 89, 90f
  frente al antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4-Ig), 387t, 389
  funciones efectoras, 86, 87t, 94-95
  pliegue, 83c
  propiedades, 141t
  proteínas, dominios, 159f
  secreción acumulada, 537
  síntesis, ensamblaje y expresión, 88-89, 90f
  superfamilia, 81, 82c-83c, 160, 515
Inmunoglobulina α (Igα), 89, 219, 500
Inmunoglobulina β (Igβ), 89, 219, 500
Inmunoglobulina A (IgA)
  estructura, 85-86, 87t, 88
  funciones efectoras, 323t
  en la inmunidad humoral, 16
  materna, 347
  producción, 77
  segregada, 346, 347f
  en el sistema inmunitario de las mucosas, 346, 347f
Inmunoglobulina D (IgD)
  coexpresión de IgM e, 174, 174f
  estructura, 86, 87t, 88
  funciones efectoras, 323t
  de membrana, 215, 218, 218f
Inmunoglobulina E (IgE)
  estructura, 87t, 88
  funciones efectoras, 94, 322, 323t
  en la hipersensibilidad inmediata
    misiones protectoras, 459
    producción, 442, 442f, 443-444
    unión a los mastocitos y los basófilos, 442, 444-445, 445f
  en la inmunidad celular, 15
  linfocitos T_H2 y, 314
  en la respuesta inmunitaria a los parásitos, 368
Inmunoglobulina G (IgG)
  deficiencias selectivas de subclases, 470t
  estructura, 80f, 83, 84f, 85-86, 87t
  funciones efectoras, 94, 322, 323t
  en la inmunidad humoral, 16
  intravenosa, contra las enfermedades por hipersensibilidad, 438
  materna, 347
  en la retroalimentación de los anticuerpos, 238
Inmunoglobulina M (IgM)
  coexpresión de IgD e, 174, 174f
  estructura, 80f, 87-88, 87t
  funciones efectoras, 322, 323t
  en la inmunidad humoral, 16
  de membrana, 215, 218, 218f, 236, 236f
  memoria, 238
  segregada, 236, 236f
Inmunohistoquímica, 502, 530
Inmunología
  antecedentes históricos, 3-4
  definición, 3
Inmunomoduladores, en las vacunas, 372
Inmunoperoxidasa, técnica, 515, 530
Inmunoprecipitación, 502, 527-528, 527f
Inmunoterapia
  definición, 502
  contra las enfermedades alérgicas, 458
  contra los tumores, 410-416
    celular adoptiva, 414, 414f
    citocinas, 411-413, 412f, 413t
    pasiva, 414-416, 414f, 415t
Inmunotoxina, 415-416, 502
Inmunotransferencia, 502
iNOS (sintasa inducible del óxido nítrico), en la fagocitosis, 35f, 37, 295
Inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3), 206, 502
Insulina, diabetes
  mellitus dependiente (DMDI), 426, 428t, 429c, 433, 435t, 495
  resistente, 423t
Insulitis, 429c
Integrina(s)
  activación, 33c
  en la atracción de los leucocitos, 31-35, 33c-34c
  clasificación, 33c, 34c
  definición, 502
  estructura, 33c, 138f
  transmisión de señales, 33c-34c
Integrinas β_2, 466
Interacciones
  antígeno-anticuerpo, medida, 530-532, 532f
  heterófilas, en la superfamilia de las Ig, 83c
  homófilas, en la superfamilia de las Ig, 83c

Interferón(es) (IFN)
  en las primeras fases de la respuesta de la inmunidad innata, 13
  de tipo I, 274t, 285-287, 286f, 502
    en la respuesta inmunitaria a los virus, 362-363, 363f
  de tipo II (inmunitario), 294
Interferón α (IFN-α), 274t, 285-287, 502
  acciones biológicas, 285-287, 286f
  estructura, 285
  en la inmunidad innata, 289
  en la inmunoterapia antitumoral, 413, *413t*
  linfocitos citolíticos naturales, 41
  producción, 285
  receptores, 285
Interferón β (IFN-β), 274t, 285-287, 502
  acciones biológicas, 285-287, 286f
  estructura, 285
  en la inmunidad innata, 289
  linfocitos citolíticos naturales, 41
  producción, 285
  receptores, 285
Interferón γ (IFN-γ), 290t, 294-296
  acciones biológicas, 285f, 294-296
  en la activación de los macrófagos, 311f, 312
  en el cambio de isotipo, 228, 230t, 231
  definición, 502
  en la diferenciación de los linfocitos T_H1, 307, 308f, 309f
  contra la enfermedad granulomatosa crónica, 466
  estructura, 294
  y la expresión del CPH de clase I, 109, 109f
  y el FcγRI, 328
  en la hipersensibilidad inmediata, 456t
  en la inmunidad
    antitumoral, 407, 408f
    celular, 15
    innata, 288
  en la inmunoterapia antitumoral, 413, 413t
  interleucina 12, 282
  en la lesión inducida por los lipopolisacáridos, 356c
  linfocitos citolíticos naturales, 41, 42
  en la presentación de antígenos, 130
  producción, 294, 305
  receptores, 294
  en la respuesta inmunitaria
    a las bacterias
      extracelulares, 354, 355f
      intracelulares, 359, 359f
    a los parásitos, 367, 369c
Interleucina(s) (IL), 267, 502
Interleucina 1 (IL-1), 274t, 278-279, 502-503
  acciones biológicas, 278-279
  antagonista del receptor IL-1ra, 279, 490
  en la atracción de los leucocitos, 31, 35
  cinasa asociada al receptor (IRAK), 24, 271t, 278
  cinasa-4 asociada al receptor (IRAK4), 278, 467
  estructura, 278
  factor de necrosis tumoral y, 274
  familia de receptores (IL-1), 271, 272f, 278
  formas, 278
  en la inmunidad innata, 288
  en la migración de los linfocitos T_H1, 310
  producción, 278
  en la síntesis de pentraxinas, 43
Interleucina 2 (IL-2), 289-292, 290t, 503
  acciones biológicas, 292, 292f
  en la activación de los linfocitos T, 192
  en la autoinmunidad, 435, 436t
  estructura, 290, 291f
  en la inmunidad
    antitumoral, 407, 412-413, 412f, 413t, 414, 414f
    celular, 15
  producción, 289
  receptor, 290-291, 291f
  en la tolerancia de los linfocitos T, 252-253
Interleucina 2 α/β (IL-2Cα/β), receptor, en la autoinmunidad, 435, 436t
Interleucina 3 (IL-3), 299-300, 299t, 503
  en la inmunoterapia antitumoral, 413t
Interleucina 4 (IL-4), 290t, 292-293, 503
  acciones biológicas, 293, 293f
  en el cambio de isotipo, 228, 230t, 231
  en la diferenciación de los linfocitos T_H2, 307-309, 308f
  estructura, 292
  en la hipersensibilidad inmediata, 444, 456t
  en la inmunoterapia antitumoral, 412, 413t
  producción, 292, 305
  receptor, 292
  en la respuesta inmunitaria a los parásitos, 367
Interleucina 5 (IL-5), 290t, 293, 305, 503
  en el cambio de isotipo, 230t
  en la hipersensibilidad inmediata, 444, 453, 456t
Interleucina 6 (IL-6), 274t, 287-288, 503
  familia de receptores, 272f
  y la síntesis de pentraxinas, 43
Interleucina 7 (IL-7), 299, 299t, 503
  en el desarrollo de los linfocitos, 155
  y los linfocitos
    de memoria, 55, 319
    vírgenes, 55
Interleucina 9 (IL-9), 300
Interleucina 10 (IL-10), 274t, 287, 503
Interleucina 11 (IL-11), 300
Interleucina 12 (IL-12), 274t, 281-285, 503
  acciones biológicas, 281-285, 282f
  en la diferenciación de los linfocitos T_H1, 307, 308f, 309f
  estructura, 281
  en la inmunidad
    antitumoral, 407, 413t
    innata, 288
  interleucina 10 y, 287
  en la lesión inducida por los lipopolisacáridos, 356c
  y los linfocitos citolíticos naturales, 41-42
  producción, 281
  receptor (IL-12C), 281
  en la respuesta inmunitaria
    a las bacterias intracelulares, 359, 359f
    a los parásitos, 367, 369c
Interleucina 13 (IL-13), 290t, 293-294
  en la hipersensibilidad inmediata, 444, 455, 456t
Interleucina 15 (IL-15), 274t, 288, 503
  y los linfocitos
    T de memoria, 319
    citolíticos naturales, 41-42
Interleucina 16 (IL-16), 297
Interleucina 17 (IL-17), 290t, 296-297, 503
  en la respuesta inmunitaria a las bacterias extracelulares, 354
Interleucina 18 (IL-18), 274t, 288, 503
  en la diferenciación de los linfocitos T_H1, 307
Interleucina 19 (IL-19), 288
Interleucina 20 (IL-20), 288
Interleucina 21 (IL-21), 297
Interleucina 23 (IL-23), 274t, 288
  en la enfermedad inflamatoria intestinal, 431
Interleucina 24 (IL-24), 288
Interleucina 25 (IL-25), 297
Interleucina 26 (IL-26), 288
Interleucina 27 (IL-27), 274t, 288
Intermediarios
  del nitrógeno, en la fagocitosis, 37
  reactivos del oxígeno (IRO), 295, 503
    complemento y, 342
Intestinos, sistema inmunitario de las mucosas, 63, 64f
Inversión, 162, 163f
Invertebrados, sistema inmunitario, 6c
IP$_3$ (inositol 1,4,5-trifosfato), 206, 502
IPEX, 252-253, 435, 436t
IRAK (cinasa asociada al receptor de IL-1), 24, 271t, 278
IRAK4 (cinasa asociada al receptor de IL-1 4), 278, 467
IRF. *Véase* Factor regulador del interferón (IRF).
IRF-3, 26
IRF-7, 26
IRO (intermediarios reactivos del oxígeno), 295, 503
  complemento y, 342
Isoinjerto, 377, 377f, 501
Isotipo(s), 70, 503
  de la cadena
    ligera, 86-87
    pesada, 85-86, 87t
  cambio. *Véase* Cadena pesada, cambio del isotipo (clase).
  defectos, 470t, 472
  funciones efectoras específicas, 322-323, 323t
ISRE (elementos de la respuesta estimulada por el interferón), 285
ITAM. *Véase* Motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM).
ITIM. *Véase* Motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM).
ITSM. *Véase* Motivo de cambio del inmunorreceptor basado tirosina (ITSM).
Itk, 202c, 206

J

Jenner, Edward, 4, 370
Jerne, Niels, 14, 262
JNK (cinasa amino terminal c-Jun), 206
JunB, en la activación de los linfocitos B, 220

K

K48, poliubicuitinación, 211c
K63, poliubicuitinación, 211c
Kaposi, sarcoma, 513
  virus herpético (VHSK), evasión de la inmunidad, 366c
K_d (constante de disociación), 532
Kitasato, Shibasaburo, 8
K_{off} (constante de la velocidad de disociación), 532
Köhler, Georges, 77, 77c
K_{on} (constante de la velocidad de asociación), 532
Ku70, 165
Ku80, 165
Kupffer, células, 29

L

Laboratorio, técnica(s) 525-537
  mediante anticuerpos, 525-532
  para la cuantificación de los antígenos por inmunoanálisis, 525-527, 526f
  para estudiar las respuestas de los linfocitos, 537-538
  para el marcaje y la detección de los antígenos en las células y en los tejidos, 528-530, 531f
  para la medición de las interacciones antígeno-anticuerpo, 530-532, 532f
  para la purificación
    de células, 530f, 531
    y la identificación de proteínas, 527-528, 527f, 529f
  mediante ratones transgénicos e inactivación génica dirigida, 532-535, 533f, 534f
LAK (citolíticos activados por linfocinas), linfocitos, 505
  en la inmunidad antitumoral, 407, 414, 414f
Landsteiner, Karl, 8, 9, 93
Langerhans, células, 62, 63f, 118, 120c-121c, 122f, 493
LAT (conector para la activación de los linfocitos T), 205, 206f, 449
LBP (proteína de unión a los LPS), 356c
Lck, en la activación de los linfocitos T, 199, 203f, 503
Lectina(s)
  como activadores policlonales, 535
  de tipo C, en el sistema inmunitario innato, 21t, 26, 32c
  de unión a la manosa, 43, 44, 335, 503
    mutación del gen codificador, 344c
Legionella pneumophila, 353t
Leishmania donovani, 367t
Leishmania, género, 503
  evasión de la inmunidad, 370
Leishmania major, 360f, 362, 367
Lentivirus, 477
Lepra, 360-361, 360f
  lepromatosa y tuberculoide, 360-361
LES. *Véase* Lupus eritematoso sistémico (LES).
Leucemia
  aguda de linfocitos pre-T, 167c
  definición, 503
  de linfocitos T del adulto, 405, 476
  linfoblástica aguda (LLA), translocaciones cromosómicas, 166c, 167c
  mielógena
    aguda, 167c
    crónica, 166c, 167c
  translocaciones cromosómicas, 166c-167c
Leucocito(s)
  atracción, 30-35, 31f, 32c-34c
  diapédesis a través del endotelio, 35
  número, 49t
  polimorfonucleares (PMN). *Véase* Neutrófilos.
  receptores para Fc, 326c-328c
  rodamiento, 30-31, 31f
Leucotrieno(s), 452, 503-504
  en el asma, 457
    inhibidores, 458
Lewis, antígenos, 386
Lewis X, sialil, 466
LHG (lisozima del huevo de gallina), 134
  tolerancia, 258, 260f
LHH (linfohistiocitosis hemofagocítica), 471f, 473t, 474-475
Ligando(s)
  de CD40 (CD40L), 148, 278
    en la activación
      de los linfocitos B, 226-228, 227f
      de los linfocitos T, 195, 198, 198f, 312
    mutaciones, 471f, 472
  de c-Kit, 298-299, 298f, 299t, 504
  de Fas (FasL), 148, 278, 504
    en la apoptosis, 254, 256c
    en la autoinmunidad, 435-436, 436t
    en la citotoxicidad celular, 318
    en la inmunidad antitumoral, 409-410
  GITR (relacionado con el TNF inducido por los glucocorticoides), 278
  peptídicos alterados (LPA), 504
  relacionado con el TNF inducido por los glucocorticoides (GITR), 278
  de selectina L, en las células endoteliales, 66, 66f
Ligasas E3, en la atenuación de las señales de los linfocitos T, 210-213, 211c-212c
Línea(s)
  celulares inmortalizadas, 77c-79c
  germinal, organización
    definición, 507
    de los genes de las Ig y el RLT, 158f, 159-160, 159f, 161f
Linfa, 58, 59
  antígenos solubles, 119-121
Linfoblasto, 55f
Linfocina(s), 267, 504
Linfocito(s), 6, 11
  activación, 52, 53f
    hipótesis de la doble señal, 44-45, 45f
  alojamiento, 64, 70, 489-490
  por los antecedentes de exposición del antígeno, 51-56, 53f, 54t, 55f
  apoptosis, 255c-257c
  citolíticos
    activados por linfocinas (LAK), 505
      en la inmunidad antitumoral, 407, 414, 414f
    naturales (NK), 11, 12f, 49, 50t
      activación defectuosa, 474
      citocinas y, 41-42
      en la citotoxicidad celular, 42
        dependiente de anticuerpos, 328-329
      defecto(s), 466
      definición, 38, 504
      funciones efectoras, 42, 42f
      inmunidad antitumoral, 406-407
      interleucina 2 y, 292
      receptores
        activadores, 38-41, 38f, 39c-41c
        para Fc, 326c
        inhibidores, 38f, 39c, 40c, 41
      reconocimiento de las células infectadas y agredidas, 38-42, 39c-41c
      en la respuesta inmunitaria
        a las bacterias intracelulares, 358, 358f
        innata en sus primeras fases, 13
        a los virus, 363, 363f
      en el sistema inmunitario innato, 38-42, 38f, 39c-41c, 42f
      uterinos, 383c
  clases, 11, 12f
  desarrollo, 50-51, 52f, 154-158
    asignación a las estirpes B y T, 154-155, 154f, 155f
    características generales, 154-158, 154f
    controles, 156, 156f
    definición, 153, 506
    generación de los subconjuntos de linfocitos, 154, 154f, 157-158, 157f
    procesos de selección que configuran los repertorios de linfocitos B y T, 154, 154f, 156-157, 156f, 157f
    regulación por la transcripción, 169, 170f
    reordenamiento y expresión de los genes para el receptor del antígeno, 154, 154f, 155
  desnudo, 110, 473, 473t, 514
  efectores, 47-48, 48f, 53f, 54t, 55, 55f
  tras su encuentro con los antígenos, 244f
  grandes, 55f
    granulares. *Véase* Linfocitos citolíticos naturales (NK).
  infiltrantes de tumores, 407
  intraepidérmicos, 62-63, 63f, 505
  intraepiteliales, 144, 505
  de memoria, 10, 16, 47-48, 48f, 53f, 54t, 55-56, 505
    centrales, 56, 69, 319
    diferenciación, 216, 216f
    efectores, 56, 69, 319
  migración, definición, 506
  morfología, 55f
  número, 49t
  pequeños, 52, 55f
  pre-B, 89, 90f, 170, 171f, 174f, 504
  pre-T, 176f, 177, 504
    leucemia aguda, translocaciones cromosómicas, 167c
  pro-B, 169, 171f, 174f, 504
  pro-T, 176f, 177, 504
  proteínas de superficie, 50, 51c
  recirculación, 64-68, 65f-67f, 512
  reconocimiento del antígeno, 14-15, 14f, 15f
  en reposo, 52
  en el sistema inmunitario
    adaptativo, 48-56
    de las mucosas, 63, 64f
  subconjuntos, 49-50, 50t, 51c
    generación, 154, 154f, 157-158, 157f
  vírgenes, 14-15, 14f, 47, 48f, 52-55, 53f, 54t, 504

Linfocito(s) B, 7, 8f, 11, 12f, 49, 50t
  activación, 14f, 16, 215-216, 216f
    defectos, 464, 464t, 470-472, 470t, 471f
    en la hipersensibilidad inmediata, 444
    inducida por antígenos, 218-222, 537
      complejo del receptor del antígeno de los linfocitos B, 218-220, 218f, 219f
      preferente, 224
      receptor del complemento *CR2/CD21, 220-221, 221f*
      respuestas funcionales de los linfocitos B, 221-222, 222f
    policlonal, 537
    regulación por los receptores de Fc, 238-240, 239f
  alojamiento, 70
  B-1, 28-29, 154, 155f, 173, 174f, 175, 238, 504
  B-2, 173, 174f
  en el bazo, 61, 62f, 69
  deficiencia, 464, 464t, 470-472, 470t, 471f
  definición, 504
  desarrollo, 50-51, 52c, 169-175
    defectos, 464, 464t, 470-472, 470t, 471f
    expresión de inmunoglobulinas, 89, 90f
    fases, 169-175, 170f-174f
    regulación por la transcripción, 169, 170f
    virus de Epstein-Barr y, 404c
  diferenciación, 216, 216f, 234-236, 236f
    defectos, 472
  efectores, 54t
  foliculares, 154, 155f, 174, 174f, 218
  en los ganglios linfáticos, 59-60, 60f, 61, 61f
  generación de la diversidad, 167-169, 168f, 168t
  inmaduros, 171f, 173, 174f, 504
  linfoma
    difuso grande, translocaciones cromosómicas, 166c, 167c
    en los pacientes receptores de un trasplante, 389, 395
    virus de Epstein-Barr y, 405c
  maduros, 171f, 174, 175, 504
  de memoria, 10, 54t, 55
    generación, 236-237
  migración hacia la zona de los linfocitos T, 224
  presentación de antígenos, 56, 117, 117f, 118t, 122
  proliferación, 216, 216f
    análisis para medir, 537-538
  receptores
    del antígeno, 49
    de Fc, 326c
  recirculación, 174, 218
  reconocimiento del antígeno, 15
  subconjuntos
    formación, 173-174, 174f
    respuestas preferentes, 218
  vírgenes, 14, 14f, 54t
  de la zona marginal, 61, 174, 174f, 175, 238, 504
Linfocitos $CD4^+$ efectores 55, 304-315
Linfocitos $CD8^+$ efectores, 55, 315-319
Linfocito(s) T
  activación, 14f, 15-16, 189-213
    alorreactivos, 380, 381-382, 382f, 383c
    atenuación, 209-213, 210f, 211c-212c, 212f
    células
      dendríticas, 191-192, 193f
      presentadoras de antígenos, 116-117, 116f, 117f
    coestimuladores, 193f, 194-198, 195f, 196c-197c, 198f, 209
    por complejos péptido-CPH, 129
    correceptores, 145-146, 146f
    defectos, 464-465, 464t, 471f, 472-475, 473t
    y expresión génica, 198, 199f
    factores de transcripción, 207-209, 208f
    generalidades, 189-191, 190f, 191f
    inducida por antígenos, 191-192, 193f
      con especificidad del antígeno única, 535-536
      policlonales, 535
    policlonal, 535
    presentación de antígenos, 191-192, 193f
    proteínas adaptadoras, 205
    sinapsis inmunitaria, 200-205, 204f
    tirosina cinasas, 199-202, 201c-202c, 203f
    transmisión de señales intracelular, 199-200, 200f
    transducción de señales por el complejo RLT, 198-209, 199f, 200f
    vías señalizadoras
      calcio y la PKC, 206-207, 207f
      de la cinasa MAP, 205-206, 206f
  del adulto, leucemia/linfoma (LTA), 405, 476
  alojamiento, 65-68
    cutáneo, 69
    intestinal, 69
  alorreactivos, activación, 380, 381-382, 382f, 383c
  análisis de la proliferación, 536-537
  anergia, 248-252, 250f-252f
  atenuación de las señales, 209-213, 210f, 211c-212c, 212f
  en el bazo, 61, 62f
  citolíticos. *Véase* Linfocitos T citotóxicos (LTC).
    naturales (T-NK), 49, 50t
      definición, 505
      desarrollo, 185
      invariables, 144
      receptores del antígeno, 144-145
      reconocimiento de los antígenos lipídicos, 116, 135
      en la tuberculosis, 361c
  citotóxicos (LTC), 8f, 11, 12f, 49, 50t, 315-319. *Véase también* $CD8^+$, linfocitos.
    activación, 316, 317f
      defectuosa, 474
    citotoxicidad, 315-316, 316f
    definición, 504
    destrucción de las células elegidas, 317-319, 318f
    enfermedades causadas, 426f, 431-432
    en la inmunidad
      antitumoral, 407, 408f
      celular, 15-16
    lesión tisular, 364
    marcadores del antígenos, 51c
    pre-, 504
    presentación de antígenos, 97
    en el rechazo de los aloinjertos, 386
    reconocimiento del antígeno, 316
    en la respuesta inmunitaria
      adaptativa, 13
      a los virus, 363-364, 365, 366c
    restricción por el CPH, 114-115, 115f
  clases, 12f, 49-50, 50t, 51c
  competencia de los antígenos, 105, 105f
  complejo receptor (RLT), 137, 138f
    CDR3 y proteínas ζ, 142-144, 142f, 143f
    componentes, 141t, 142f
    definición, 494-495
    ensamblaje y expresión en la superficie, 143, 143f
    transmisión de señales, 198-209, 199f, 200f
      defectos, 471f
  cooperadores, 8f, 11, 12f, 49, 50t. *Véanse también* $CD4^+$, linfocitos; Linfocitos T_H1; Linfocitos T_H2.
    en la activación
      de los linfocitos B, 216
      de los linfocitos T $CD8^+$, 192-194, 193f
    en la autoinmunidad, 432
    definición, 505
    marcadores del antígenos, 51c
    presentación de antígenos, 97
    en las respuestas de los anticuerpos, 222-237
      activación y migración hacia el folículo, 224, 225f
      cambio del isotipo (clase) de cadena pesada, 228-232, 230f, 230t, 232f, 233f
      diferenciación en células plasmáticas, 234-236, 236f
      efecto transportador de haptenos, 224-226, 226f
      generación de linfocitos B de memoria y respuestas secundarias de la inmunidad humoral, 236-237
      generalidades, 223-224, 223f
      ligando de CD40, 226-228, 227f
      maduración de la afinidad, 232-234, 234f, 235f
      migración de los linfocitos B hacia la zona de los linfocitos T, 224
      presentación de antígenos, 224, 226f
      propiedades, 237t
      reacción del centro germinal, 228, 229f
  correceptores, 145-146, 145f, 146f
  deficiencias, 464-465, 464t, 471f, 472-475, 473t
  definición, 504
  desaparición, 246, 248f, 253-254, 254f
  desarrollo, 50-51, 52f, 58, 175-185
    fases, 176f, 177-180, 178f-180f
    regulación por la transcripción, 169, 170f
    timo, 176-185, 178f

efectores, 48f, 53
  activación, 190, 190f
  características, 54t
  migración, 67f, 68-69, 310-311, 310f
  presentación de antígenos, 122
especificidad por los antígenos ligados a células, 133-134
específicos de un antígeno, métodos para contar y estudiar las respuestas funcionales, 536-537
estirpe, asignación, 154-155, 154f, 155f
expresión génica, activación de los factores de transcripción que regulan, 207-209, 208f
factor de crecimiento, 289
en los ganglios linfáticos
  migración, 66-68, 67f
  restricción, 59-60, 60f, 61, 61f
generación de la diversidad, 167-169, 168f, 168t
genes del receptor (RLT), 139c
  generación de la diversidad, 167-169, 168f, 168t
  organización de la línea germinal, 159f, 160, 161f
  recombinación V(D)J, 158, 160-165, 162f-165f, 177-180, 179f
hipersensibilidad, 420-421, 420t, 425-432
  debida a los linfocitos T citotóxicos, 426f, 431-432
  retardada, 425-431, 426f, 428t, 429c-431c
inmaduros, 176f
en la inmunidad
  adaptativa, 7, 8f, 11
  antitumoral, 407-408, 408f
linfoma, translocaciones cromosómicas, 166c
maduros, 176f
de memoria, 10, 54t, 55-56, 319
migración
  cooperadores, 224, 225f
  efectores, 67f, 68-69, 310-311, 310f
  hacia los focos
    del antígenos, 310-311, 310f
    inflamatorios, 68-69
  de memoria, 69, 311
  vírgenes, 66, 67f
    en el tejido linfático asociado al intestino, 68
moléculas auxiliares, 138, 138f, 145-148, 145f-147f
negativos dobles, 177, 180f
positivos
  dobles, 176f, 178-180, 180f, 181
  simples, 176f, 180, 180f
pre-, 176f, 177, 504
precitotóxico (pre-LTC), 504
pro-, 176f, 177, 504
propiedades de los antígenos reconocidos, 114-116, 114t, 115f
proteínas del receptor (RLT), dominios, 159f
receptor(es) (RLT), 137-138, 138f
  del antígeno, 49, 137-145
  clonación molecular, 139c
  coestimuladores, 145, 145f, 146-148, 147f
  definición, 511
  estructura, 139-140, 140f
  identificación, 138, 139c
  inhibidores, 147
  intraepiteliales, 28
  de los linfocitos T-NK, 144-145
  lugar de unión para el antígeno, 140-142, 141f
  pre-, 137-138, 156, 156f, 173f, 177-178, 511
  propiedades, 141t
  en el reconocimiento de los aloantígenos, 378-379, 379f
  recombinación y expresión, 176f, 177-180, 179f
  reconocimiento del antígeno y funciones señalizadoras, 138f
  restringidos por el CPH, aparición, 181-184, 181f-183f
  unión al complejo péptido-CPH, 140-142, 141f
receptor αβ, 28, 138-142, 511
    en el reconocimiento de antígenos peptídicos asociados al CPH, 140-142, 141f
    estructura, 139-140, 140f, 141t
    generación de la diversidad, 168t
receptor γδ, 28, 144, 511
    generación de la diversidad, 168t
en el rechazo de los aloinjertos, 384-386
recirculación, 65-68, 65f-67f
reconocimiento
  del antígeno, 14-15, 114-116, 114t, 115f, 116f
  del complejo péptido-CPH, 97, 98f
reguladores, 11, 12f, 49, 50t
  definición, 505
  desarrollo, 245f, 246, 248, 248f
  generación, 197
  en la inmunidad antitumoral, 409
  interleucina 2 y, 292
  naturales, 197
  supresión de los linfocitos autorreactivos, 252-253, 253f
respuesta(s)
  a los antígenos, 133-134, 133f
  de los anticuerpos dependientes, 222-237
    activación y migración de los linfocitos T cooperadores hacia el folículo, 224, 225f
    cambio del isotipo (clase) de cadena pesada, 228-232, 230f, 230t, 232f, 233f
    diferenciación en células plasmáticas, 234-236, 236f
    efecto transportador de haptenos, 224-226, 226f
    generación de linfocitos B de memoria y respuestas secundarias de la inmunidad humoral, 236-237
    generalidades, 223-224, 223f
    ligando de CD40, 226-228, 227f
    maduración de la afinidad, 232-234, 234f, 235f
    migración de los linfocitos B hacia la zona de los linfocitos T, 224
    presentación de antígenos, 224, 226f
    propiedades, 237t
    reacción del centro germinal, 228, 229f
  de los anticuerpos independientes, 237-239, 237t, 239f
  atenuación, 196c, 209-213, 210f
  tras la eliminación del antígeno, 190-191
  fases, 191f
  inmunitaria a las bacterias intracelulares, 358-362, 358f-360f
  métodos para estudiar, 535-537
selección del repertorio, 154, 154f, 156-157, 156f, 157f, 181-185
supresores, 504
T_H2
  en la activación
    de los linfocitos B, 216
    de los linfocitos T $CD8^+$, 192-194, 193f
  en la autoinmunidad, 432
  definición, 505
  marcadores del antígenos, 51c
  presentación de antígenos, 97
  en las respuestas de los anticuerpos, 222-237
    activación y migración hacia el folículo, 224, 225f
    cambio del isotipo (clase) de cadena pesada, 228-232, 230f, 230t, 232f, 233f
    diferenciación en células plasmáticas, 234-236, 236f
    efecto transportador de haptenos, 224-226, 226f
    generación de linfocitos B de memoria y respuestas secundarias de la inmunidad humoral, 236-237
    generalidades, 223-224, 223f
    ligando de CD40, 226-228, 227f
    maduración de la afinidad, 232-234, 234f, 235f
    migración de los linfocitos B hacia la zona de los linfocitos T, 224
    presentación de antígenos, 224, 226f
    propiedades, 237t
    reacción del centro germinal, 228, 229f
timo, antígenos dependientes, 216, 237t, 515
tolerancia, 246-258, 261t
  anergia inducida por el reconocimiento de los autoantígenos, 248-252, 250f-252f
  $CD8^+$, 254-257
  central, 246-248, 248f
  factores determinantes, 257-258, 258t
  muerte celular por apoptosis, 253-254, 254f, 255c-257c
  periférica, 248-258
  supresión de los linfocitos autorreactivos por los linfocitos T reguladoras, 252-253, 253f
transmisión de señales
  defectuosa, 473t, 474
  inhibidora, 209-213, 210f, 211c-212c, 212f
  por el receptor (RLT), defectos, 473t, 474
tumores, translocaciones cromosómicas, 165, 166c-167

Linfocito(s) T *(cont.)*
  vías señalizadoras a través del calcio y la PKC, 206-207, 207f
    de la cinasa MAP, 205-206, 206f
  vigilancia de los antígenos extraños, 132, 132f
  vírgenes, 14-15, 14f, 54t
    migración, 66, 67f
    presentación de antígenos, 118-121, 117f
Linfocito(s) T αβ
  desarrollo, 180-185, 181f-183f
  origen, 154, 155f
  receptor
    estructura, 139-140, 140f, 141t
    generación de la diversidad, 168t
    en el reconocimiento de los antígenos peptídicos asociados al CPH, 140-142, 141f
Linfocito(s) T γδ, 49, 50t, 63
  desarrollo, 185
  origen, 154, 155f
  en la tuberculosis, 361c
Linfocitos T_H1, 305
  activación de los macrófagos, 311-312, 311f
  definición, 505
  desarrollo, 305-307, 308f
  funciones efectoras, 309-314, 309f
  en la infección *por el* VIH, 483
  interferón γ y, 295
  migración hacia los focos del antígenos, 310-311, 310f
  propiedades, 305, 307f
  en las reacciones de hipersensibilidad retardada, 312-314, 313f, 314f
  respuestas inmunitarias, 303, 304f, 309-314, 309f
    a los parásitos, 367
  receptores de tipo *toll* y, 44-45
Linfocitos T_H2, 305
  alojamiento, 315
  definición, 505
  desarrollo, 305, 307-309, 308f
  en la hipersensibilidad inmediata, 442, 442f, 443-444
  en la infección por el VIH, 483
  en la respuesta inmunitaria a los parásitos, 368
  funciones efectoras, 314-315, 315f
  interferón γ y, 295
  interleucina 4 y, 293
  propiedades, 305, 307f
  respuestas inmunitarias, 304, 314-315, 315f
Linfocitos T_H17, 315, 505
Linfocitos T-NK invariante (T-NKi), 144
Linfohistiocitosis hemofagocítica (LH), 471f, 473t, 474
  familiar, 473t, 474
Linfoma
  antígenos de diferenciación específicos de un tejido, 406
  de Burkitt
    definición, 505
    translocaciones cromosómicas, 166c
    virus de Epstein-Barr y, 404c
  de células del manto, translocaciones cromosómicas, 166c
  definición, 505
  folicular, translocaciones cromosómicas, 166c, 167c
  de linfocitos B
    difuso de células grandes, translocaciones cromosómicas, 166c, 167c
    en los pacientes receptores de un trasplante, 389, 395
    virus de Epstein-Barr y, 405c
  de linfocitos T, 166c
    del adulto, 405, 476
  translocaciones cromosómicas, 166c-167c
Linfotoxina (LT), 273, 290t, 296, 505
  hiperexpresión, 61
  y producción de citocinas, 60
  en la respuesta inmunitaria a las bacterias extracelulares, 354
Lipopolisacárido (LPS), 354, 505
  y el receptor de tipo *toll*, 4, 24
  respuestas fisiológicas y patológicas, 356c
LIR (receptores leucocíticos de tipo Ig), 41
Lisosomas
  definición, 505
  fagosomas y, 124-125
  gránulos azurófilos, 29
  interferón γ y, 295
Lisozima del huevo de gallina (LHG), 134
  tolerancia, 258, 260f
Listeria monocytogenes, 353t
  inmunidad celular, 304, 305f, 359-360
Listeriolisina, 129
LIT (linfocitos infiltrantes de tumores), 407, 414, 505
LL-37, 28
LLA (leucemia linfoblástica aguda), translocaciones cromosómicas, 166c, 167c
LMP. *Véase* Proteína(s) de membrana latente(s) (LMP).
Locus
  de histocompatibilidad 2 (H-2), 98
  de predisposición, para las enfermedades autoinmunitarias, 433-436, 434f, 435t, 436t
  secundarios estimuladores de los linfocitos (Mls), 357c
loxP, 534-535
LPA (ligandos peptídicos alterados), 504
LPS. *Véase* Lipopolisacárido (LPS).
LT. *Véase* Linfotoxina (LT).
LTA (leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto), 405, 476
LTC. *Véase* Linfocitos T citotóxicos.
Lugar(es)
  activados por el interferón γ (IFN-γ) (GAS), 285
  inmunológico privilegiado, 505
    decidua uterina, 383c
  de unión
    para el antígeno, 80f, 81, 91
    para el complemento, 80f
Lupus eritematoso sistémico (LES), 421f, 426t, 427c
  alelo HLA, 435t
  cuadro clínico, 427c
  datos anatomopatológicos, 424f
  definición, 506
  inmunocomplejos, 425
  modelos animales, 427c
  patogenia, 427c
Ly-1, 175
LYST, 466

M

Mac-1, 338, 338t
Mackaness, George, 9, 304, 359
Macrófago(s)
  activación, 37-38, 37f
    alternativa, 314
    clásica, 314
    interferón γ, 294-295
    por los linfocitos T, 311-312, 311f, 314
  alveolares, 29
  atracción, 30-35, 31f
  definición, 506
  destrucción de los microbios fagocitados, 35f, 36-37
  fagocitosis, 35-36, 35f
  funciones efectoras, 37-38, 37f
  en la infección por el VIH, 483
  en la inmunidad antitumoral, 407
  maduración, 30f
  morfología, 29, 30f
  presentación de antígenos, 56, 117, 117f, 118t, 122
  receptores para Fc, 326c
  en la respuesta inmunitaria
    a las bacterias intracelulares, 358, 358f, 360
    a los hongos, 362
    innata en sus primeras fases, 13
  en el sistema inmunitario innato, 29-30, 29f, 30f
  tipos, 29-30
Macrófagos 1α, proteína inflamatoria (MIP-1α), 449
  en la infección por el VIH, 478
Macrófagos 1β, proteína inflamatoria (MIP-1β), en la infección por el VIH, 478
MadCAM-1, 66, 68
Maduración
  de la afinidad
    definición, 93, 506
    mutaciones somáticas y, 232-234, 234f, 235f
    en el reconocimiento del antígeno, 93, 94f
    en la respuesta de la inmunidad humoral, 216-217, 216f
  de los linfocitos. *Véase* Linfocitos, desarrollo.
MAGE, proteínas, 402
Mal, 24
MALT1, 207
Mamíferos, diana de la rapamicina (mTOR), 388
Manosa
  lectina de unión a la (MBL), 43, 44, 335, 503
    mutación del gen codificante, 344c
  receptor 26, 511
  serina proteasas asociadas a la lectina de unión (MASP), 335
MAP (proteína cinasa activada por mitógenos), vías de la cinasa, 493
  en la activación
    de los linfocitos B, 220
    de los linfocitos T, 199, 200f, 205-206, 206f

Marcadores
  de diferenciación celular humanos *(HCDM), 519-524*
  linfocíticos, 50, 51c
Marek, enfermedad, 411
MASP (serina proteasas asociadas a la MBL), 335
Mastocito(s)
  definición, 506
  en la hipersensibilidad inmediata
    activación, 442, 442f, 446f, 447-450, 448f
    mediadores derivados, 450-453, 450t, 451f
    misiones protectoras, 459-460
    propiedades, 446-447, 445t
    subconjuntos, 446-447, 447t
    unión de la IgE, 442, 442f, 444-445, *445f*
  intraepiteliales, 29
  de la mucosa, 446, 447, 447t
  del tejido conjuntivo, 446-447, 447t
MBL (lectina de unión a la manosa), 43, 44, 335, 503
  mutación del gen que codifica, 344c
MCA (metilcolantreno), sarcoma inducido, 398, 398f, 401
McDevitt, Hugh, 99
MCP (proteína cofactor de membrana), 339t, 340
M-CSF (factor estimulador de las colonias de monocitos), 299t, 300, 497-498
MD2, lipopolisacárido y, 24
Medawar, Peter, 244, 375
Mediadores lipídicos, en la hipersensibilidad inmediata, 449, 450t, 451f, 452, 453
Médula ósea
  anatomía y funciones, 57-58, 57f
  definición, 506
  trasplante, 393-395, 394f, 415, 475, 517
Melanoma
  antígenos de diferenciación específicos de un tejido, 406
  clones de LTC, 400c, 401c, 402
  gangliósidos, 406
Membrana basal, glomerulonefritis por anticuerpos, 424f
Memoria
  inmunitaria, 10, 10f, 10t, 11, 14f, 16, 506
  linfocitos, 47-48, 48f, 53f, 54t, 55-56, 505
  linfocitos B, 10, 54t, 55
    generación, 236-237
  linfocitos T, 10, 54t, 55-56, 319
    centrales, 319
    derivación, 319
    efectores, 319
    migración, 69, 311
Meningococos, 353t
Merozoítos, 369c
Metazoos, 367t
Metchnikoff, Elie, 9
Metilcolantreno (MCA), sarcoma inducido, 398, 398f, 401
Miastenia grave, 422, 423t
Micobacterias, 353t, 361c
Micofenolato de mofetilo (MMF), 387t, 388, 389
Micosis, inmunidad, 353t, 362
Microbios, 351-373, 352t-353t
  atenuados, vacunas, 370-371
  bacterias
    extracelulares, 354-355
      efectos dañinos de las respuestas inmunitarias, 354-355, 356c, 357c
      ejemplos, 352t-353t
      inmunidad
        adaptativa, 354, 355f
        evasión, 355-357, 358t
        innata, 354
    intracelulares, 357-362, 358f-360f, 361c
      ejemplos, 353t
      inmunidad
        adaptativa, 358-362, 358f
        evasión, 358t, 361-362
        innata, 358, 358f
  evasión del complemento, 345-346
  extracelulares, eliminación, 16
  fagocitados, destrucción, 35f, 36-37
  fagocitosis, 35-36, 35f
  hongos, 353t, 362
  neutralización por anticuerpos, 323-324, 324f, 325t
  parásitos, 365-370
    inmunidad
      adaptativa, 365-368, 367t, 369c
      evasión, 368-370, 368t, 370f
      innata, 365
  reacciones, 419-420
  respuesta inmunitaria
    características generales, 352
    generalidades, 13-16, 14f, 15f
  vacunas, 370-372, 371t
  virus, 362-365
    ejemplos, 353t
    inmunidad
      adaptativa, 363-364, 363f
      evasión, 364-365, 364t, 366c
      innata, 362-363, 363f
Microdominios enriquecidos con glucolípidos, 203
Microgliocitos, 29
β_2-microglobulina, en las moléculas del CPH, 102, 103, 103f, 292
Microquimerismo hematopoyético, 245
Microscopia
  bifotónica, 530
  confocal, 530
  inmunoelectrónica, 530
Mieloma múltiple
  anticuerpos monoclonales, 77, 77c-79c
  definición, 506
MIIC (compartimento del CPH de clase II), 128, 128f, 494
Milstein, Cesar, 77, 77c
Mimetismo molecular, en la autoinmunidad, 437, 437f, 506
Miocarditis autoinmunitaria, 428t, 432
MIP-1α (proteína inflamatoria de los macrófagos 1α), 449
  en la infección por el VIH, 478
MIP-1β (proteína inflamatoria de los macrófagos 1β), en la infección por el VIH, 478
Mls (secundarios estimuladores de los linfocitos), locus, 357c
MMF (micofenolato de mofetilo), 387t, 388, 389
Moco, producción, interleucina 13, 294
Modelo de selección de determinantes, *506*
Modificadores de la respuesta biológica, 267, 292
Modulador esencial del factor nuclear κB (NEMO), 466
  mutaciones, 471f, 472
Molécula(s)
  de adhesión, 138, 506
    celular vascular 1 (VCAM-1), e integrinas, 35
    factor de necrosis tumoral y, 274
    intracelular 1 (ICAM-1), 33c, 35
    intracelular 2 (ICAM-2), 33c
    intracelular 3 (ICAM-3), 33c
    leucocítica al endotelio 1 (ELAM-1), 32c
  del antígeno muy tardío (VLA), 33c, 34c
  auxiliares de los linfocitos T, 138, 138f, 145-148, 145f-147f, 506
  del glucocáliz, en la inmunidad antitumoral, 410
  de reconocimiento de patrones, 21-22, 21t
    asociadas a las células, 21-26, 21t
    solubles (circulantes), 21t, 22, 42-44
  transmisora de señales de activación linfocítica (SLAM), 148, 474
Molécula B7, en el reconocimiento de los aloantígenos, 381-382
Molécula CD, 11, 507, 519-524
Molécula H-2, 507
Molécula Ia (asociadas a la región I), 100c
Monocinas, 267, 507
Monocito(s)
  atracción, 30-35, 31f
  definición, 507
  morfología, 29, 30f
  número, 49t
  presentación de antígenos, 56
  en el sistema inmunitario innato, 29
Mononucleosis infecciosa, 404c
Monoubicuitinación, 212c
Monovalencia, 92f
Motivo(s)
  de activación del inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM)
    definición, 507
    en el complejo receptor
      de los linfocitos B, 218f, 219
      de los linfocitos T, 143, 199
    en la fagocitosis, 325-328
    en la hipersensibilidad inmediata, 444, 445f, 448
    y receptores activadores, 40c
  de cambio del inmunorreceptor basado en la tirosina (ITSM), 148
  de inhibición del inmunorreceptor basado en la tirosina (ITIM), 39c, 40c, 238, 449, 507
MSP-1 (proteína de superficie del merozoíto 1), 369c
mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos), 388
MUC-1, 406
Mucinas, en el cáncer, 406
Mucosas
  sistema inmunitario, 63-64, 64f, 346, 347f, 515
  tejido linfático asociado, 515

- Muerte
  - celular
    - inducida por la activación, 253
    - programada (fisiológica), 507. *Véase también* Apoptosis.
  - programada 1 (PD-1), 196c, 197c, 210
    - en la contención de la respuesta inmunitaria, 261
    - en la inhibición de los linfocitos T, 147
    - en la tolerancia de los linfocitos T, 250-251
- Multiplicación vírica, interferones de tipo I y, 286, 286f
- Multivalencia, 90
- *MUNC13-4*, 474
- Mutaciones somáticas, 93, 232
- *MYC*, translocación y virus de Epstein-Barr, 405c
- *Mycobacterium*, 507
- *Mycobacterium avium-intracellulare*, 361c
- *Mycobacterium bovis*, 361c
- *Mycobacterium leprae*, 360-361, 360f, 361c
- *Mycobacterium tuberculosis*, 361c, 428, 476
- MyD88, 24, 278

N

- NACHT-LRR, 26
- NALP, 26
- Nefropatía, por el VIH, 485
- *Neisseria gonorrhoeae*, y deficiencia del complemento, 344c
- *Neisseria meningitidis*, 353t
  - y deficiencia del complemento, 344c
- NEMO (modulador esencial del factor nuclear κB), 466
  - mutaciones, 471f, 472
- Neumococos, 352t
  - vacuna contra la neumonía, 325t, 371
- Neuritis periférica, 428t
- Neutrofilia, en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 356c
- Neutrófilo(s)
  - atracción, 30-35, 31f
  - definición, 507
  - destrucción de los microbios fagocitados, 35f, 36-37
  - fagocitosis, 35-36, 35f
  - morfología, 29, 29f
  - número, 49t
  - producción, 29
  - receptores para Fc, 326c
  - en la respuesta inmunitaria
    - a las bacterias intracelulares, 358, 358f
    - a los hongos, 362
  - en el sistema inmunitario innato, 29
- NFAT. *Véase* Factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT).
- NF-κB. *Véase* Factor nuclear κB (NF-κB).
- *N*-formil Met-Leu-Phe, receptores en el sistema inmunitario innato, 21t, 26, 507
- *N*-formilmetionina, 21t, 26, 507
- NK, linfocitos. *Véase* Linfocitos citolíticos naturales (NK).
- NKG2A, 39c
- NKG2D, 38-41, 41c, 316
- NKi, linfocitos T (T-NK invariables), 144
- NKp30, 39c
- NKp44, 39c
- NKp46, 39c
- NO (óxido nítrico)
  - definición, 507-508
  - en la fagocitosis, 37
- NOD2, 428, 435
- Nonámero, 162, 163f
- Northern, método, 528
- NOS (sintasa del óxido nítrico), 515
  - inducible, 35f, 37, 295
- Notch, proteínas, 169, 170f
- NRAMP1 (proteína de los macrófagos asociada a la resistencia natural), 361c
- Nucleótidos N, 168, 168f, 170, 507
- Nucleótidos P, 139, 168, 168f, 507
- NZB, cepa de ratones, 427c

O

- Oclusión vascular, en el rechazo de los aloinjertos, 383-384, 384f, 387
- OKT3, 389
- Omenn, síndrome, 469
- Omi/HtrA2, 256c
- Oncogenes, 398
- Oncogenia, misión del sistema inmunitario para favorecer, 416
- Opsoninas
  - definición, 507
  - en la fagocitosis, 36, 42
- Opsonización, 9, 507
  - complemento, 341, 343f
  - en la enfermedad por anticuerpos, 422, 422f
  - a través de anticuerpos, 36, 324, 325f
- Orai, 206
- Orai1, mutación, 469
- Órganos linfáticos, 13
  - periféricos (secundarios), 47, 48f, 52f, 56-57, 507
  - primarios (generadores), 48f, 52f, 56, 507
- Orificio en horquilla, en la recombinación V(D)J, 164, 164f
- Osteoclastos, 30
- OX40, ligando, 278
- Óxido nítrico (NO)
  - definición, 507-508
  - en la fagocitosis, 37

P

- p150, 95, 338, 338t
- PA-1. *Véase* Proteína de activación 1 (PA-1).
- PAF (factor activador de las plaquetas), 452, 497
- Paludismo, 365, 368, 369c, 370, 476
  - vacuna, 369c
- Panarteritis nudosa, 426t
- Paneth, células, 28
- Papovavirus, y neoplasia maligna, 403
- Paracorteza, del ganglio linfático, 59, 60f
- Parásitos, 365-370
  - inmunidad
    - adaptativa, 365-368, 367t, 369c
    - evasión, 368-370, 368t, 370f
    - innata, 365
- Pasteur, Louis, 371
- Patogenicidad, 508
- Patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP), 20, 21t, 25f, 28
- Pax-5, 170f
- PBM (proteína básica de la mielina), 430c
- PC (proteína circunesporozoítica), 369c
- PCR (reacción en cadena de la polimerasa), 510
- PCR. *Véase* Proteína C-reactiva (PCR).
- PCR-TI (reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa), 510
- PD-1. *Véase* Muerte programada 1 (PD-1).
- PDK1, 200
- Pénfigo vulgar, 423t, 435t
- Penicilina, alergia, 444
- Pentraxinas
  - definición, 508
  - en el sistema inmunitario innato, 21, 43-44
- Péptido
  - antagonista, 508
  - de la cadena invariable asociado a la clase II (CLIP), 127f, 128, 508
    - y H-2M, 127f, 128,
- Péptidos-CPH
  - interacciones, 104-107, 105f, 107f
  - tetrámeros, 536
- Perforina, 42, 257c, 318, 318f, 508
  - deficiencia, 473t
- Persona receptora (receptor), 375
- Peyer, placas, 63, 64f, 121, 508
- Pfs25, 369c
- PGD$_2$ (prostaglandina D$_2$), 452
- PH (homología a plecstrina), dominio, 202c
- *PHF11*, en la hipersensibilidad inmediata, 456t
- phox (oxidasa de los fagocitos), 36-37, 328
  - en la enfermedad granulomatosa crónica, 455, 465
- phox-91 (oxidasa de los fagocitos 91), 465
- PI-3 (fosfatidilinositol 3), cinasa, 200
- Piel, injerto, 375-376, 391
- PIP$_3$ (fosfatidilinositol trifosfato), 200
- Pirógenos, 356c
  - endógenos, 356c
  - exógenos, 356c
- PKC (proteína cinasa C), 509
- PKC-β, en la activación de los linfocitos B, 220
- PKC-θ, 204f, 207
- PKR, en la respuesta inmunitaria a los virus, 363
- Plaqueta(s), en el rechazo a los aloinjertos, 384
- Plasmaféresis, para las enfermedades por hipersensibilidad, 438
- *Plasmodium berghei*, 369c
- *Plasmodium falciparum*, 369c
- *Plasmodium*, género, 367t, 368, 369c
- PLC (fosfolipasa C), en la activación de los linfocitos B, 220
- PLCγ (fosfolipasa Cγ), 449, 499
- PLCγ1 (fosfolipasa Cγ1), 206, 207f
- PMAP (patrones moleculares asociados a patógenos), 20, 21t, 25f, 28
- PMN (leucocitos polimorfonucleares). *Véase* Neutrófilo(s).
- *Pneumocystis jiroveci*, neumonía, 362, 472
- PNP (fosforilasa de nucleósidos purínicos), deficiencia, 468t, 469
- Poblaciones
  - monoclonales de linfocitos T, activación inducida por un antígeno, 535-536
  - policlonales
    - de linfocitos B, activación inducida por un antígeno, 537
    - de linfocitos T, activación inducida por un antígeno, 535

pol, gen del VIH, 478f, 480, 481, 485
poli-Ig, receptor, 346, 347f, 511
Polimorfismo, 378, 508
  genético, 98
Poliomielitis, virus, 353t
Polisacáridos, vacunas, 238
Poliubicuitinación, 211c
Polivalencia, 90, 91-92, 92f, 508
Porter, Rodney, 83
Potenciador, 508
Poxvirus, 365
PPD (derivado proteínico purificado), 361c
PPL (proteína proteolipídica), 430c
Predisposición genética
  a las enfermedades autoinmunitarias, 432, 433-436, 433f, 434f, 435t, 436t
  a la hipersensibilidad inmediata, 442, 455-456, 456t
Pre-RLB (receptor de los linfocitos pre-B), 156, 156f, 170-173, 173f, 511
Presentación
  del antígeno
    asociada al CPH, importancia fisiológica, 132-135, 132f-134f
    definición, 508
    inhibición vírica, 365
    a los linfocitos T
      efectores diferenciados, 122
      vírgenes, 118-121
  cruzada, 121, 192, 193f, 364, 508
    en la respuesta de los linfocitos T a los tumores, 407, 408f
  directa de los aloantígenos, 378-380, 378f, 379f, 508
  indirecta de los aloantígenos, 378f, 381, 508
Pre-Tα, 177, 508
Procesamiento
  del antígeno, 116, 123-132, 123f, 124t
    citosólicos, 123, 123f, 124t, 125f, 129-131, 130f, 131f, 132f
    definición, 508
    endocitósicos, 124-129, 123f, 124t, 125f-128f
    inhibición vírica, 365, 366c
    tiempo necesario, 127f
  terminal de la codificación, en la recombinación de V(D)J, 164, 164f
Proliferación
  análisis para los linfocitos T, 536-537
  homeostática, 54
Promotor(es), 508
  inducibles, 247c
Properdina, 330-331, 332t
  deficiencia, 344c
Prostaglandina(s), 508
Prostaglandina D_2 (PGD_2), 452
Proteasa(s)
  definición, 508-509
  inhibidores para la infección por el VIH, 486
  en el procesamiento del antígeno, 124, 125
Proteína(s)
  de 70 kD asociada a ζ (ZAP-70)
    en la activación de los linfocitos T, *200, 201c-202c, 203f, 205, 206*
    definición, 509
    mutaciones, 474
    y tolerancia, 248
  de activación 1 (PA-1), 26, 509
    en la activación
      de los linfocitos T, 208f, 209
      de los macrófagos, 312
    en la hipersensibilidad inmediata, 449
  adaptadoras, en la activación de los linfocitos T, 203f, 205, 509
  AIRE (reguladora autoinmunitaria), 184-185, 246, 513
  asociada a la SLAM (PAS), mutaciones, 471f, 474
  básica
    mayor, 329, 453
    de la mielina (PBM), 430c
  catiónica de los eosinófilos, 453
  celulares, con una expresión anormal, como antígenos tumorales, 402-403
  cinasa
    activada
      por el estrés (SAS), 206
      por mitógenos (MAP), vías, 493
        linfocitos B, activación, 220
        linfocitos T, activación, 199, 200f, 205-206, 206f
    dependiente de ADN (ADN-PK), 165
  cinasa C (PKC), 509
  circunesporozoítica (CS), 369c
  cofactor de membrana (MCP), 339t, 340
  del complemento, receptores, 336-339, 338t
  que contienen CARD (dominio de atracción y activación de caspasas), 26, 220
  estafilocócica inhibidora de las quimiocinas (CHIPS), 346
  exclusivamente BH3, 256c
  fijadora (PF), 89
  inhibidora del complemento del virus de la variolovacuna 1 (VCP-1), 346
  ligadora de linfocitos B (BLNK), 220
  de los macrófagos asociada a la resistencia natural 1 (NRAMP1), 361c
  de membrana
    latente (LMP), 404c
    latente 1 (LMP-1), 227
    latente 2 (LMP-2), 130, 131, 505
    latente 7 (LMP-7), 130, 131, 505
  proteolipídica (PPL), 430c
  purificación e identificación, 527-528, 527f, 529f
  reguladora(s)
    autoinmunitaria (AIRE), 184-185, 246, 513
    del complemento, 339-341, 339t, 340f-342f
      deficiencias, 344c
      imitación, 345-346
  del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), 474
  de superficie
    celular, en los linfocitos, 50, 51c, 54t
    en los linfocitos, 50, 51c, 54t
    del merozoíto 1 (MSP-1), 369c
  tensioactiva A (SP-A), 44
  tensioactiva D (SP-D), 44
  transportadora, 90
  de unión
    a FK-506 (FKBP), 209, 388
    a los lipopolisacáridos (LPS) (LBP), 356c
    al C1q (C1qBP), 345
    al C4 (C4BP), 339t, 340
  de unión al trifosfato de guanosina (GTP) (G). *Véase* Proteína G.
  ζ, 137
    CDR3 y, 142-144, 142f, 143f
Proteína C reactiva (PCR)
  definición, 509
  como reactante de la fase aguda, 356c
  en el sistema inmunitario innato, 43
Proteína G, 26, 509
Proteína M, 354
Proteína S, 341, 342f
Proteína 2 de tipo fijador asociada a Grb-2 (Gab2), 449
Proteoglucanos, en la hipersensibilidad inmediata, 452
Proteosoma, 130f, 131, 509
Protoncogenes, 166c
  como antígenos tumorales, 398
Protozoos, 365-370
  definición, 509
  inmunidad
    adaptativa, 367, 367t, 369c
    evasión, 368-370, 368t, 370f
    innata, 365
Provirus del VIH, 480, 509
p-SMAC, 203
PTX3, en el sistema inmunitario innato, 43-44
Pulpa
  blanca, 61-62, 62f, 509
  roja, 62, 62f, 509
Purificación
  de células, 530
  de proteínas, 527-528, 527f, 529f
Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, 422, 423t

Q

Queratinocitos, 62, 63f
Quimasa, 452
Quimiocina(s), 274t, 279-281
  acciones biológicas, 270, 279-281
  en el alojamiento de los linfocitos T, 68
  en la atracción de los leucocitos, 31-35
  definición, 509
  estructura, 279
  factor de necrosis tumoral y, 274
  en los ganglios linfáticos, 60
  en la migración de los linfocitos T_H1, 310
  producción, 279
  receptores, 279, 280t, 512
    en la infección por el VIH, 478
  y recirculación de los linfocitos, 65
  tipos, 279, 280t
Quimiocina C, 279, 280t
Quimiocina CC, 279, 280t
Quimiocina CXC, 279, 280t
Quimiotaxia, 509
Quimioterapia, inmunodeficiencia, 476t, 476

R

RAB27A, 474
Rab3, 449
Rabia, virus, 353t
Rac, 205, 509
Radioinmunoanálisis (RIA), 509-510, 525-526, 526f

Radioterapia, inmunodeficiencia, 476t
RAG. *Véase* Gen activador de la recombinación (RAG).
RANK (receptor activador del NF-κB), 278, 431c
  ligando, 278
RANTES, en la infección por el VIH, 478
Rapamicina, 387t, 388, 389
Ras, 510
Ras-cinasa MAP, vías, en la activación
  de los linfocitos B, 220
  de los linfocitos T, 199, 200f, 205-206, 206f
Ratón(es)
  apolillados, cepa, 239, 427c
  atímico, 469
  desnudo, 469, 510
  diabético no obeso (NOD), 429c, 433, 436
  endogámicos, cepa, 494
  con genes
    extra, modelos, 246, 247c, 533, 537
    inactivados, modelos, 246, 247c, 510, 532-535, 533f-534f
  K/B x N, 431c
  Lps, 466
  MRL/pr, 431c
  quiméricos, 533, 534f
  transgénicos, modelos, 532
    de la autotolerancia y la autoinmunidad, 246, 247c
    definición, 510
    de la diabetes mellitus, 429c
    para el receptor de los linfocitos T, 536
    de la tolerancia
      de los linfocitos B, 258, 260f
      de los linfocitos T, 249, 250f, 251f
RC. *Véase* Receptor del complemento (RC).
RE (retículo endoplásmico), transporte de péptidos desde el citosol, 131, 131f
Reacción(es)
  alérgicas, manifestaciones clínicas y anatomopatológicas, 442-443
  ante las transfusiones, 392-393, 422, 510
  cruzada, 93
  en cadena
    de la polimerasa (PCR), 510
    de la polimerasa-transcriptasa inversa (PCR-TI), 510
  del centro germinal, 228, 229f
  de habones y eritema, 452, 453-454, 455f, 510
  de hipersensibilidad retardada (HSR), 312-314, 313f
    definición, 304, 500
    en la esquistosomiasis, 368
    morfología, 314f
    en la tuberculosis, 361c
  inmediata, de la hipersensibilidad inmediata, 442f, 453-454, 454f, 455f
  leucocítica mixta (RLM), 101, 510
  linfocítica mixta (RLM), 380, 381, 382f
  tardía, de la hipersensibilidad inmediata, 442f, 454-455, 454f, 510
Reactantes de la fase aguda, 43, 356b, 510
Reactividad inmunitaria bajo control genético, 135
Reactivos inmunomagnéticos, 530
Reagina, 454, 511
Receptor(es)
  acoplados a la proteína G, 272, 272f, 499
  activador del NF-κB (RANK), 278, 431c
    ligando, 278
  de alojamiento, 65, 511
  del antígeno(s)
    distribución clonal, 49
    evolución, 6c-7c
    funciones de reconocimiento del antígeno y transmisión de señales, 138f
    de los linfocitos T γδ, 144
    de los linfocitos T NK, 144-145
    propiedades, 141t
  del C1q, lectina de unión a la manosa y, 44
  cinasas asociadas, en la transmisión de señales por citocinas, 271t
  para citocinas
    clasificación, 271-272, 272f
    estructura, 271-272, 272f
    mecanismos para la transmisión de señales, 271-273, 271t
    propiedades generales, 269-270, 271-273
    regulación de la expresión, 269
    de tipo I, 271, 272f, 511-512
    de tipo II, 271, 272f
  de citotoxicidad naturales, 39c
  coestimuladores, de los linfocitos T, 145, 145f, 146-148, 147f
  del complemento (RC)
    deficiencias, 344c-345c
    de la familia de las inmunoglobulinas (CRIg), 339
    de tipo 1 (CR1), 336-338, 338t, 340, 511
    de tipo 2 (CR2), 338, 338t, 511
      en la activación de los linfocitos B, 220-221, 221f
    de tipo 3 (CR3), 338, 338t
    de tipo 4 (CR4), 338, 338t
  edición
    definición, 496
    en los linfocitos B, 173, 175, 258
    en la selección negativa, 157
    en la tolerancia inmunitaria, 246
  para eritropoyetina, 271, 272f
  del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), anticuerpos bloqueantes, 416
  fagocíticos
    definición, 512
    en el sistema inmunitario innato, 21t, 26
  del Fc (FcR), 36, 80f, 94, 511
    en la activación del complemento, 323
    de los fagocitos (leucocitos), 324-328, 326c-328c
    neonatal (FcRn), 347, 511
    regulación de las respuestas de la inmunidad humoral, 238-240, 239f
  para Fcα (FcαR), 326c, 327c
  para Fcε I (FcεRI), 326c, 327c, 498
    en la hipersensibilidad inmediata, 444-445, 445f, 448, 456t
  para Fcε II (FcεRII), 326c, 327c
  para Fcγ (FcγR), 325-328, 326c-327c, 511
  para Fcγ I (FcγRI), 36, 325-328, 325f, 326c
  para Fcγ II (FcγRII), 326c-327c
  para Fcγ IIA (FcγRIIA), 326c-327c
  para Fcγ IIB (FcγRIIB), 326c, 327c, 328, 328c
    en la hipersensibilidad inmediata, 449
    en la retroalimentación de los anticuerpos, 238-240, 239f
  para Fcγ III (FcγRIII), 326c, 327c, 445
  para Fcγ IIIA (FcγRIIIA), 41, 326c, 327c
  para Fcγ IIIB (FcγRIIIB), 326c, 327c
  helicoidales α con siete dominios transmembranarios, 272, 272f
  inhibidores, en los linfocitos T, 147
  de los linfocitos
    pre-B (BCR), 156, 156f, 170-173, 173f, 511
    pre-T, 137-138, 156, 156f, 173f, 177-178, 511
  de los linfocitos T (RLT), ratones transgénicos, 536
  leucocíticos de tipo Ig (LIR), 39c, 41
  para el reconocimiento de patrones, 20, 21t, 22-26, 512
    codificación en el ADN de la línea germinal, 22
    en la fagocitosis, 36
    localizaciones celulares, 22, 22f
    de tipo *toll*, 22-26, 23c-24c, 25f
  de tipo
    Nod (NLR), en el sistema inmunitario innato, 21t, 26
    toll (RTT)
      en la autoinmunidad, 437
      definición, 512
      dimerización, 24, 25f, 26
      efectos ulteriores, 24
      estructura, 23c
      ligandos, 23-25, 25f
      y los linfocitos T_H1, 44-45
      localización, 25
      en la respuesta inmunitaria a los virus, 363
      en el sistema inmunitario innato, 22-26, 23c-24c, 25f
      tipos, 22, 23c, 25f
      transmisión de señales, 23c, 24
    toll 3 (RTT-3), 24, 25
    toll 4 (RTT-4), 24
    toll 7 (RTT-7), 25
    toll 8 (RTT-8), 25
    toll 9 (RTT-9), 24, 25
    toll/IL-1 (TIR), 271, 271t, 278
    toll/IL-1 (TIR), dominio de homología, 22, 23c-24c, 26
Receptor γδ de los linfocitos T, 28, 144, 511
  generación de la diversidad, 168t
Recirculación de los linfocitos, 64-68, 65f-67f, 512
Recombinación
  homóloga, 532-533, 533f, 534f
  no homóloga, 533f
  de intercambio, 231, 512
  somática, 512
  V(D)J, 158, 160-165, 162f-165f, 177-180, 179f
    defectos, 468t, 469
Recombinasa de V(D)J, 163f, 512

- Reconocimiento
  - del antígeno, 12f, 14-15, 14f, 15f, *218-222*
    - de los aloantígenos, 377-381, 377f-379f
      - directo, 378-380, 378f, 379f
      - indirecto, 378f, 381
    - características, 92-93, 94f
    - por los linfocitos B, 215, 216f
    - por los linfocitos T, 14-15, 114-116, 114t, 115f, 116f
      - CD4$^+$, 115-116
      - CD8$^+$, 115-116, 316
    - y tolerancia inmunitaria, 244-245
    - unión del antígeno y, 91-92, 92f
  - inmunitario, 20-26
    - especificidad y, 20-22, 20t, 21t
    - moléculas de reconocimiento de patrones, 21-22, 21t
    - receptores para el reconocimiento de patrones, 20, 21t, 22-26
      - localizaciones celulares, 22, 22f
      - de tipo *toll*, 22-26, 23c-24c, 25f
- Rechazo
  - del aloinjerto
    - acelerado, 384
    - activación de linfocitos T alorreactivos, 380, 381-382, 382f
    - agudo, 384-386, 384f, 385f, 512
    - crónico, 384f, 385f, 386-387, 512
    - datos experimentales, 375-376, 376f
    - genética, 377-378, 377f
    - hiperagudo, 383-384, 384f, 385f, 512
    - mecanismos efectores, 382-387, 384f, 385f
    - prevención y tratamiento, 387-391, 387t, 388f, 390c, 391f
      - inmunodepresión, 387-389, 387t, 388f
      - métodos
        - para inducir la tolerancia o la supresión específica del donante, 391
        - para reducir la inmunogenia del aloinjerto, 389-391, 390c, 391f
    - primario, 375, 376f
    - secundario, 376, 376f
  - crónico, 384f, 385f, 386-387, 512
  - hiperagudo, 383-384, 384f, 385f, 512
  - primario, 375, 376f, 512
  - secundario, 376, 376f, 512
  - vascular agudo, 392
  - del xenoinjerto
    - agudo acelerado, 392
    - tardío, 392, 512
- Red idiotípica, 513
- Región(es)
  - bisagra, de las moléculas de anticuerpo, 86, 86f, 91, 513
  - de cambio, 231, 233f
  - constantes (C)
    - del anticuerpo, 81, 81f, 85-88, 86f, 87t, 88c, 89f
    - definición, 513
    - de los genes de las Ig y los RLT, 159, 159f, 160, 161f
    - del receptor de los linfocitos T, 139-140, 140f
  - determinante(s)
    - de la complementariedad (CDR), 85, 85f, 139, 140, 513
    - de la complementariedad 1 (CDR-1), 85, 85f, 141
    - de la complementariedad 2 (CDR-2), 85, 85f, 141
    - de la complementariedad 3 (CDR-3), 85, 85f, 139, 141
      - diversidad de unión, 169
      - y proteínas ζ, 142-144, 142f, 143f
  - Fab, 80f
  - Fc, 36, 80f, 94
  - (V) variables, del anticuerpo, 81, 81f, 84-85, 85f, 86f, 513
- Región C. *Véase* Regiones constantes (C).
- Región I
  - moléculas asociadas (Ia), 100c
  - promotor 100
- Región N, 139
- Reparación de las roturas del ADN bicatenario (RRBC), 164, 164f
- Repertorio
  - de anticuerpos, 93, 513
  - inmunitario, 153
  - linfocítico, 10, 513
    - procesos de selección de configuración, 154, 154f, 156-157, 156f, 157f
  - de linfocitos B, selección, 154, 154f, 156-157, 156f, 157f, 175
- Repetición terminal larga (RTL) del VIH, 480
- Residuos polimorfos, de las moléculas del CPH, 103, 103f, 108
- Respuesta(s)
  - adaptativa(s) de la inmunidad
    - características principales, 9-11, 10f, 10t
    - estimulación por la inmunidad innata, 19, 44-45, 45f
    - fases, 13-16, 14f, 15f
    - generalidades, 48f
    - a la infección por el VIH, 485
    - tipos, 6-9, 8f, 9f
    - a los tumores, 407-408, 408f
  - de los anticuerpos
    - a las bacterias extracelulares, 354, 355f
    - dependientes de los linfocitos T, 222-237
      - activación y migración de los linfocitos T cooperadores hacia el folículo, 224, 225f
      - cambio del isotipo (clase) de cadena pesada, 228-232, 230f, 230t, 232f, 233f
      - diferenciación en células plasmáticas, 234-236, 236f
      - efecto transportador de haptenos, 224-226, 226f
      - generación de linfocitos B de memoria y respuestas secundarias de la inmunidad humoral, 236-237
      - generalidades, 223-224, 223f
      - ligando de CD40, 226-228, 227f
      - maduración de la afinidad, 232-234, 234f, 235f
      - migración de los linfocitos B hacia la zona de los linfocitos T, 224
      - presentación de antígenos, 224, 226f
      - propiedades, 237t
      - reacción del centro germinal, 228, 229f
    - independientes de los linfocitos T, 237-239, 237t, 239f
    - a la *infección por el VIH*, 485-486
    - primarias, 217-218, 217f
    - regulación por los receptores de Fc, 238-240, 239f
    - secundarias, 217-218, 217f, 236-237
    - a los virus, 363-364
  - de la fase aguda, 513
  - HAMA (anticuerpo humano antimurino), 88c
  - de la inmunidad
    - humoral
      - a las bacterias extracelulares, 354, 355f
      - cambios en la estructura de los anticuerpos durante, 94f
      - características generales, 215-218, 216f, 217f
      - dependientes de los linfocitos T, 222-237
        - activación y migración de los linfocitos T cooperadores hacia el folículo, 224, 225f
        - cambio del isotipo (clase) de cadena pesada, 228-232, 230f, 230t, 232f, 233f
        - diferenciación en células plasmáticas, 234-236, 236f
        - efecto transportador de haptenos, 224-226, 226f
        - generación de linfocitos B de memoria y respuestas secundarias de la inmunidad humoral, 236-237
        - generalidades, 223-224, 223f
        - ligando de CD40, 226-228, 227f
        - maduración de la afinidad, 232-234, 234f, 235f
        - migración de los linfocitos B hacia la zona de los linfocitos T, 224
        - presentación de antígenos, 224, 226f
        - propiedades, 237t
        - reacción del centro germinal, 228, 229f
      - independientes de los linfocitos T, 237-239, 237t, 239f
      - primarias, 217-218, 217f
      - regulación por los receptores para Fc, 238-240, 239f
      - secundarias, 217-218, 217f, 236-237
      - a los virus, 363
    - innata
      - a las bacterias
        - extracelulares, 354
        - intracelulares, 358, 358f
      - a los hongos, 362
      - a los parásitos, 365
      - en sus primeras fases, 13
      - a los tumores, 406-407
      - a los virus, 362-363, 363f
        - VIH, 485
  - inmunitaria(s)
    - adaptativa(s)
      - características principales, 9-11, 10f, 10t
      - estimulación por la inmunidad innata, 19, 44-45, 45f
      - fases, 13-16, 14f, 15f

Respuesta(s) *(cont.)*
      generalidades, 48f
      a la infección por el VIH, 485
      tipos, 6-9, 8f, 9f
      a los tumores, 407-408, 408f
  celular(es). *Véase* Inmunidad celular (IC).
  en comparación con la autotolerancia, 244f
  contención, 10f, 10t, 11, 261
  definición, 3, 513
  diversidad, 10, 10t
  enfermedades causadas, 419-439
    por anticuerpos, 420, 420t, 421-423, 421f, 422f, 423t, 424f
    autoinmunitarias, 432-438, 433f, 434f, 435t, 436t, 437f
    causas y tipos, 419-421, 420t
    debidas a la hipersensibilidad
      inmediata, 420, 420t, 441-461
      retardada, 426-431, 428t, 429c-431c
    por inmunocomplejos, 420, 420t, 421f, 423-425, 425f, 426t, 427c
    por linfocitos T, 420-421, 420t, 422f, 425-432, 428t, 429c-431c
    planteamientos terapéuticos, 438
  especificidad, 9-10, 10f, 10t, 11
  humoral(es). *Véase* Respuesta(s) de la inmunidad humoral.
  a la infección por el VIH, 481f, 482f, 485-486
  innata(s). *Véase* Respuesta(s) de la inmunidad innata.
  a los microbios, generalidades, 13-16, 14f, 15f
  normal(es), terminación, 260-262, 262f
  primaria(s), 10, 10f, 513
  secundaria(s), 10, 10f, 513
  a los tumores, 406-408
    adaptativa(s), 407-408, 408f
    estimulación de la(s), 410-414, 410t, 411f, 412f, 413t
    evasión de la(s), 408-410, 408f
    innata(s), 406-407
 de los linfocitos B, métodos para estudiar, 537-538
Retículo endoplásmico (RE), transporte de péptidos desde el citosol, 131, 131f
Retrovirus, 405
RF-3, 24
Rh (rhesus), antígenos, 386c, 393, 491
RhD, inmunoanticuerpos, 393
RIA (radioinmunoanálisis), 509-510, 525-526, 526f
Ricina, en la inmunoterapia antitumoral, 415
RIG-I (gen inducible por ácido retinoico I), 26
  en la respuesta inmunitaria a los virus, 363
Rinitis alérgica, 443, 458
Riñón, trasplante
  compatibilidad del HLA, 390-391
  inducción de la tolerancia específica del donante, 391
  rechazo del injerto, 384f
RLT. *Véase* Linfocito(s) T, receptor(es) (RLT).
RTL (repetición terminal larga), del VIH, 480
RRBC (reparación de las roturas del ADN bicatenario), 164, 164f
RTT. *Véase* Receptor(es) de tipo *toll* (RTT).

S

S1P (fosfato de esfingosina 1), 68
S1P1, 68
SAA (amiloide sérico A), proteína
  definición, 490
  como reactante de la fase aguda, 356c
Sándwich, análisis, 526, 526f
Sangre, transfusión, 375, 392-393
SAP (amiloide sérico P), en el sistema inmunitario innato, 43
SAP (proteína asociada a la SLAM), mutaciones, 471f, 474
Sarcoma inducido por MCA, 398, 398f, 401
Sca-1 (antígeno de las células progenitoras 1), 57
SCID, ratón, 469, 510
SCID. *Véase* Inmunodeficiencia(s) combinada(s) grave(s) (IDCG)
Schistosoma, género, 367t
Schistosoma mansoni, 367t
SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), 356c
SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico), 528, 529f
Secreción de citocinas, 268
  análisis, 536-537
Secuencias
  CpG, 20, 24c, 25, 372, 507
  señalizadoras de la recombinación (SSR), 161-162, 163f, 513
Segmentos
  de diversidad (D), de los genes de las Ig y el RLT, 159, 159f, 160, 161f, 513
  hipervariables, 84-85, 85f, 139, 491
  (V) variables, de los genes de las Ig y el RLT, 159, 159f, 160, 161f, 513-514
Selección
  dirigida de genes, 532-535, 533f-534f
  de los linfocitos B, en los centros germinales, 232-234, 234f, 235f
  negativa
    definición, 514
    en la maduración
      de los linfocitos T αβ restringida por el CPH, 180-181, 181f
      de los linfocitos, 157, 157f
    en la selección del repertorio de linfocitos B maduros, 175
    de los timocitos, 184-185
    en la tolerancia central, 246, 248, 248f
  positiva
    ausencia, 180, 181f
    definición, 156, 514
    en el desarrollo de los linfocitos, 156-157, 157f
    en la maduración de los linfocitos T αβ restringida por el CPH, 180, 181f
    péptidos, 183-184, 183f
    de los timocitos, 181-184, 182f
  positiva-negativa, 533
Selectina(s)
  en la atracción de los leucocitos, 31, 31f, 32c
  definición, 514
Selectina E, en la atracción de los leucocitos, 31, 32c
Selectina L
  en el alojamiento de los linfocitos T, 68
  en la atracción de los leucocitos, 31, 32c
Selectina P, en la atracción de los leucocitos, 31, 32c
Selectina P1, ligando glucoproteínico, (PSGL-1), 32c
Selectina-ligando de selectina, interacciones, 31
Seno
  marginal del bazo, 61, 62f
  subcapsular, del ganglio linfático, 59, 60f
Sensibilidad de contacto, 193, 428, 514
Sensibilización, 9, 312-313, 313f
  cruzada, 121, 192, 193f, 364, 514
    en la respuesta de los linfocitos T a los tumores, 407, 408f
Septicemia, 356c
Serglicina, 318, 318f
Seroconversión, 514
Serología, 76, 514
Serotipo, 514
Seudogenes, 108
SH1 (de homología Src 1), dominios, 202c
SH2 (de homología Src 2), dominios, 200, 201c, 202c, 495-496
SH2, inositolfosfatasa que contiene el dominio (IPSH), 202, 202c, 238, 449
SH3 (de homología Src 3), dominios, 201c, 202c, 496
Shock
  anafiláctico, 456-457, 514
  séptico (endotóxico)
    debido a la respuesta de la inmunidad humoral, 354, 356c
    definición, 514
    factor de necrosis tumoral, 277-278, 277f, 354
SHP-1, 39c, 202, 202c
  en la autoinmunidad, 436t
SHP-2, 39c, 202, 202c
Shwartzman, reacción, 510
Sialomucinas, 66
Sida. *Véase* Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).
SIGN-R1, 333, 339, 342
Sinapsis
  inmunitaria, 142, 202-205, 204f
    entre los linfocitos T citotóxicos y la célula elegida, 316, 317f
  en la recombinación V(D)J, 164, 164f
Sincitios, formación en la infección por el VIH, 482
Síndrome(s)
  de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), 356c
  de emanciación por el virus de la inmunodeficiencia humana, 485
  de hiper-IgM, 470t, 471f, 472
    ligado al cromosoma X, 312, 514
  de inmunodeficiencia adquirida (sida), 476-487
    características moleculares y biológicas, 476-481, 477f-480f
    cuadro clínico, 484t, 485
    definición, 514
    encefalopatía, 485
    epidemiología, 476, 484
    evasión de la inmunidad, 365, 366c
    neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, 362

patogenia, 481-484, 481f, 482f
progresión, 481-482, 481f, 482f
respuestas inmunitarias, 481f, 482f, 485-486
transmisión, 484
tratamiento y prevención, 486-487
del linfocito desnudo, 110, 473, 473t, 514
linfoproliferativo ligado al cromosoma X, 473t, 474
poliendocrino autoinmunitario (SPA), 248, 435, 436t
de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), 356c, 514-515
del shock tóxico (SST), 357c, 515
Sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS), en la fagocitosis, 35f, 37, 295
Sistema
del complemento, 329-346
en la activación de los linfocitos B, 220-221, 221f
citólisis, 343
definición, 495
en la enfermedad, 344c-345c
evasión por los microbios, 345-346
funciones, 341-345, 343f
normal, efectos patológicos, 345c
en la opsonización y la fagocitosis, 341-342
en el rechazo de los aloinjertos, 384
región Fc γ, 94
en la respuesta(s)
inmunitaria
a las bacterias extracelulares, 354, 355f
innata, 43, 43f
temprana, 13
inflamatorias, 342
inmunitario
adaptativo, 4-6, 5f, 5t, 47-71
bazo, 61-62, 62f
células, 11-13, 12f, 48-56
presentadoras de antígenos, 56
citocina(s), 270t, 289-298, 290t
APRIL, 297
BAFF, 297
inhibidor de la migración, factor, 297
transformador del crecimiento β, factor, 290t, 296
interferón γ, 290t, 294-296, 295f
interleucina 2, 289-292, 290t, 291f, 292f
interleucina 4, 290t, 292-293, 293f
interleucina 5, 290t, 293
interleucina 13, 290t, 293-294
interleucina 16, 297
interleucina 17, 290t, 296-297
interleucina 21, 297
interleucina 25, 297
linfotoxina, 290t, 296
cutáneo, 62-63, 63f
especificidad, 20t
evolución, 6c-7c
ganglios linfáticos y sistema linfático, 58-61, 59f-61f
linfocitos, 48-56
activación, 52, 53f
alojamiento, 64, 670
por los antecedentes de exposición del antígeno, 51-56, 53f, 54t, 55f
desarrollo, 50-51, 52f
efectores, 47-48, 54t, 55, 55f
de memoria, 47-48, 54t, 55-56
recirculación, 64-68, 65f-67f
subconjuntos, 49-50, 50t, 51c
vírgenes, 47, 52-55, 54t
médula ósea, 57-58, 57f
de las mucosas, 63-64, 64f
tejidos linfáticos, 56-63
timo, 58, 58f
celular. *Véase* Inmunidad celular (IC).
cutáneo, 62-63, 63f, 515
definición, 3, 515
evolución, 6c-7c
homeostasis, 260-262, 262f
innato
barreras epiteliales, 27-29, 28f
células
dendríticas, 30
efectoras, 27-42, 27t
citocina(s), 270t, 273-289, 274t, 289f
factor de necrosis tumoral, 273-278, 273f, 274t, 275c-276c, 277f
funciones de determinadas, 268f
generalidades, 44, 270
interferones de tipo I (interferón α e interferón β), 274t, 285-287, 286f
interleucina 1, 274t, 278-279
interleucina 6, 274t, 287-288
interleucina 10, 274t, 287
interleucina 12, 274t, 281-285, 282f
interleucina 15, 274t, 288
interleucina 18, 274t, 288
interleucina 23, 274t, 288
interleucina 27, 274t, 288
en sus primeras fases, 13
quimiocinas, 274t, 279-281, 280t
y la vía de transmisión de señales Jak-STAT, 271, 271t, 283c-285c
colectinas, 21t, 44
componente(s), 27-44, 27t
defectos, 464, 465-467, 465t
definición, 515
destrucción de los microbios fagocitados, 35f, 36-37
especificidad, 20-22, 20t, 21t
en la estimulación de las respuestas de la inmunidad adaptativa, 19, 44-45, 45f
evolución, 6c-7c, 19
fagocitos, 29-42
mononucleares, 29-30, 29f, 30f
fagocitosis de los microbios, 35-36, 35f
ficolinas, 21t, 44
funciones, 19
generalidades, 4, 5f, 5t
leucocitos, atracción hacia el foco infeccioso, 30-35, 31f, 32c-34c
linfocitos citolíticos naturales, 38-42, 38f, 39c-41c, 42f
macrófagos, funciones efectoras, 37-38, 37f
moléculas de reconocimiento de patrones, 21-22, 42-44, 43f
neutrófilos, 29, 29f
pentraxinas, 21, 43-44
proteínas efectoras, 42-44, 43f
receptores para el reconocimiento de patrones, 20, 21t, 22-26
localizaciones celulares, 22, 22f
de tipo *toll*, 22-26, 23c-24c, 25f
reconocimiento inmunitario, 20-26
respuestas inflamatorias, 29-42
sistema del complemento, 43, 43f
de las mucosas, 63-64, 64f, 346, 347f, 515
linfático
anatomía y funciones, 58-61, 59f-61f
definición, 515
de recombinación *Cre/loxP*, 52, 534-535
SLAM (molécula transmisora de señales de activación linfocítica), 148, 474
Smac/Diablo, 256c
Smad, 296
SNARE, proteínas, 449
Snell, George, 98, 378
SOCS (supresores de transducción de la señal de la citocina), 284c-285c
Sos, 205, 206f, 220
Southern, método, 506, 528
SP-A (proteína tensioactiva A), 44
SPA (síndrome poliendocrino autoinmunitario), 248, 435, 436t
SP-D (proteína tensioactiva D), 44
SRB1, 26
Src, familia, 201c
SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), 356c, 514-515
SRS-A (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia), 452
SSR (secuencias señal de la recombinación), 161-162, 163f, 513
SST (síndrome del *shock* tóxico), 357c, 515
Staphylococcus aureus, 352t
STAT (transmisores de señales y activadores de la transcripción), 281, 283c-285c, 516
STAT1, 307, 308f
en la activación de los macrófagos, 312
STAT4, 307, 308f
STAT6
en la diferenciación de los linfocitos T$_H$2, 307, 308, 308f
en la hipersensibilidad inmediata, 456t
Streptococcus pyogenes, 352t
Strominger, Jack, 102
Suero, 76, 515
Sulfato de condroitina, 452
Superantígenos, 355, 357c, 515, 535
Superóxido, en la fagocitosis, 36
Supresores de la transmisión de señales por citocinas (SOCS), 284c-285c
Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), 452
Sustitución de genes, 475
SV40, virus y neoplasia maligna, 405, 409
Syk, 200, 201c-202c, 219

T

T box-1 (TBX1), 469
TACI
en la activación de los linfocitos B, 218
en el cambio de isotipo, 231
TACI (activador transmembranario que interacciona con CAML), 297
TACI, gen, mutaciones, 228-230, 471f, 472

Tacrolimús, 387, 387t, 388
TAK1 (cinasa activada por el factor transformador del crecimiento β 1), 24
TAL1, 167c
Talina, 204f
TAP (transportador asociado al procesamiento del antígeno), 107, 130f, 131, 131f, 516-517
  mutaciones, 474
Tapasina, 130f, 131f, 132
TARGA (tratamiento antirretrovírico de gran actividad), 486, 517
Tat, proteína en la infección por el VIH, 480, 483
T-bet, 307, 308f, 515
TBK1, 24
TC (timidina cinasa), e hibridomas, 77c
TCP (tirosina cinasas proteínicas)
  activación, 199-202, 201c-202c, 203f
  definición, 516
Tec, 171, 201c, 202c
Tejido(s)
  anticuerpos específicos, enfermedades causadas, 422-423, 422f, 423t, 424f
  antígenos de diferenciación específicos, 406
  lesión, en la enfermedad por anticuerpos, 422, 422f
  linfático
    anatomía y funciones, 56-64
    asociado al intestino, migración de los linfocitos T vírgenes, 68
    en los aparatos digestivo y respiratorio, 121
  de reparación, macrófagos y, 312
  tipificación, 390, 390c, 516
TEL1, 167c
Teofilina, para el asma, 458
Teoría celular de la inmunidad, 9
Tétanos
  toxoide, 371
  vacuna, 325t
Tetrahidrofolato, e hibridomas, 77c
TGF-β (factor transformador del crecimiento β), 290t, 296, 497
  en el cambio de isotipo, 230t, 231
TH (de homología Tec), dominio, 202c
Tim-1, en la hipersensibilidad inmediata, 455
Timidilato, e hibridomas, 77c
Timidina cinasa (TC), e hibridomas, 77c
Timo
  anatomía y funciones, 58, 58f
  antígenos
    dependientes, 216, 237t, 491
    independientes, 216, 237-238, 237t, 491
  ausencia congénita, 176
  células epiteliales, 58, 177, 493
  definición, 515
  desarrollo defectuoso, 468t, 469
  en la maduración de los linfocitos T, 176-185, 178f
Timocito(s), 58, 176-177
  definición, 515
  expresión de CD4 y CD8, 180, 180f
  negativo doble, 177, 180f, 515
  positivo
    doble, 176f, 178-180, 180f, 181, 515-516
    simple, 176f, 180, 180f, 516
  selección
    negativa, 180-181, 181f, 184-185
    positiva, 180, 181-184, 181f-183f
TIR (receptor de tipo *toll*/IL-1), 271, 271t, 278
TIR, dominio de homología (receptor de tipo *toll*/IL-1), 22, 23c-24c, 26
Tirap, 24
Tirosina
  cinasa(s)
    activación, 199-202, 201c-202c, 203f
    de Bruton (Btk), 1, 202c, 220, 471, 516
    proteínicas (TCP)
      activación, 199-202, 201c-202c, 203f
      definición, 516
  fosfatasas proteínicas (TPP), 202c
Tirosinasa, en el melanoma, 402, 406
TNF. *Véase* Factor de necrosis tumoral (TNF).
T-NK, linfocitos. *Véase* Linfocitos T citolíticos naturales (T-NK).
Tolerancia
  al aloinjerto, 391
  central, 184-185, 245-246, 245f
    definición, 516
    en los linfocitos B, 258, 259f, 260f
    en los linfocitos T, 246-248, 248f
  inmunitaria, 243-263
    a los aloinjertos, 391
    a los antígenos tumorales, 409
    aplicaciones terapéuticas, 244
    en la autoinmunidad, 432, 433f, 437f
    características generales y mecanismos, 244-246, 245f
    central
      definición, 516
      en los linfocitos B, 258, 259f, 260f
      en los linfocitos T, 246-248, 248f
    definición, 243, 516
    específica del donante, 391
    y homeostasis, 260-262, 262f
    inducida por los antígenos proteínicos extraños, 250f, 260
    de los linfocitos B, 258-260, 259f, 260f, 261t
    de los linfocitos T, 246-258, 261t
      anergia inducida por el reconocimiento de los autoantígenos, 248-252, 250f-252f
      CD8$^+$, 254-257
      central, 246-248, 248f
      factores determinantes, 257-258, 258t
      muerte celular por apoptosis, 253-254, 254f, 255c-257c
      periférica, 248-258
      reguladores, 252-253, 253f
      supresión de los linfocitos autorreactivos por los linfocitos T reguladoras, 252-253, 253f
    modelos en ratones transgénicos y con genes inactivados, 246, 247c
    oral, 260, 516
    periférica, 245, 245f, 246, 516
      en los linfocitos B, 259-260, 259f
      en los linfocitos T, 248-258
    reconocimiento del antígeno y, 244-245
  de los linfocitos B, 258-260, 259f, 260f, 261t
  oral, 260, 516
  periférica, 245, 245f, 246, 516
    en los linfocitos B, 259-260, 259f
    en los linfocitos T, 248-258
Tolerogenia, factores determinantes, 257-258, 258t
Tolerógeno(s), 243, 516
Tonegawa, Susumu, 158
Tormenta de citocinas, 354
Toxinas
  bacterianas, 354
  diftérica, en la inmunoterapia antitumoral, 415
  en la inmunoterapia antitumoral, 415-416
  microbianas, neutralización por los anticuerpos, 323-324, 324f, 325t
  neutralización por los anticuerpos, 323-324, 324f, 325t
Toxoides, 371
  diftérico, 371
TPP (tirosina fosfatasas proteínicas), 202c
TPPN22, en la autoinmunidad, 435, 436t
TRADD, 276c
TRAF. *Véase* Factor(es) de necrosis tumoral (TNF), factores asociados al receptor (TRAF).
TRAM, 24
Transcitosis, 346-347, 347f
Transcriptasa inversa, 477, 480, 485, 516
  inhibidores, 486
Transcrito(s)
  de tipo Ig (ILT), 39c
  de tipo Ig 2 (ILT-2), 39c
Transferencia adoptiva, 8, 9f, 453, 516
Transfusión, 375, 392-393, 516
Translocaciones cromosómicas
  definición, 516
  en los tumores linfocíticos, 165, 166c-167c
Transmisión
  por la línea germinal, 533
  de señales
    de control del pre-RLT defectuosa, 468t, 469
    de dentro afuera, 33c
    mediante la proteína G, por las citocinas, 271t
    por el receptor para citocinas, defectos, 467-468, 468t
Transmisores de señales y activadores de la transcripción. *Véase* STAT (transmisores de señales y activadores de la transcripción).
Transportador asociado al procesamiento del antígeno (TAP), 107, 130f, 131-132, 131f, 516-517
  mutaciones, 474
Trasplante, 375-395
  alogénico, 377-391
    compatibilidad entre el donante y el receptor, 389-391, 390c, 391f
    inmunología, 377-382
      activación de linfocitos T alorreactivos, 380, 381-382, 382f
      reconocimiento de aloantígenos, 377-381, 377f-379f

    rechazo
        acelerado, 384
        activación de linfocitos T alorreactivos, 380, 381-382, 382f
        agudo, 384-386, 384f, 385f, 512
        crónico, 384f, 385f, 386-387, 512
        detección de anticuerpos preconfigurados, 389, 390c
        genética, 377-378, 377f
        hiperagudo, 383-384, 384f, 385f, 512
        inmunodepresión, 387-389, 387t, 388f
        mecanismos efectores, 382-387, 384f, 385f
        métodos
            para inducir la tolerancia o la *supresión específica del* donante, 391
            para reducir la inmunogenia del aloinjerto, 389-391, 390c, 391f
        prevención y tratamiento, 387-391, 387t, 388f, 390c, 391f
    antecedentes históricos, 375
    de CPH (células progenitoras hematopoyéticas), 393-395, 394f
    definición, 375, 517
    heterotópico, 375
    de médula ósea, 393-395, 394f, 415, 475, 517
    ortotópico, 375
    transfusión de sangre, 375, 392-393
    tumoral, 400c-401c, 405
    vocabulario, 376-377
    xenogénico, 391-392
Tratamiento
    antirretrovírico, 486
        de gran actividad (TARGA), 486, 517
    génico, 475
Trif, 24
Tripanosomas
    inhibición de las respuestas inmunitarias del huésped, 370
    variaciones del antígenos, 368, 370f
Tripanosomiasis, 365
Triptasa, 452
Trofozoítos, 369c
Trombosis
    factor de necrosis tumoral y, 277
    en el rechazo de los aloinjertos, 383-384, 384f
Trypanosoma brucei, 367t, 368
Trypanosoma rhodesiense, 368, 370f
TSST, 357c
TSTA (antígenos de trasplante específicos de tumores), 398-401, 400c-401c, 491
Tuberculina, prueba cutánea, 313
Tuberculosis, 361c, 476
Tumor(es)
    anticuerpos monoclonales específicos, 415-416, 415f
    antígenos asociados a un, 399
    clones de LTC específicos, 400c, 401c
    crecimiento, función del sistema inmunitario para favorecer, 416
    edición, 408-410
    inmunogenia, 397-399, 398f
    inmunoterapia, 410-416
        citocinas, 411-413, 412f, 413t
        pasiva, 414-416, 414f, 415f
    de linfocitos B, translocaciones cromosómicas, 165, 166c-167c
    linfocitos infiltrantes de (LIT), 407, 414, 505
    linfocíticos, translocaciones cromosómicas, 165, 166c-167c
    respuestas inmunitarias, 406-408
        adaptativas, 407-408, 408f
        estimulación, 410-414, 410t, 411f, 412f, 413t
        evasión, 408-410, 408f
        innatas, 406-407
    en el sida, 484t, 485

U

Ubicuitina, 130
    en la atenuación de las señales de los linfocitos T, 210-213, 211c-212c, *212f*
    E3, ligasas en la atenuación de las señales de los linfocitos T, 210-213, 211c-212c
Ubicuitinación, 130, 517
    en la degradación y transmisión de señales proteínica, 211c-212c
Un gen-un polipéptido, hipótesis, 158
Unidades de homología de las inmunoglobulinas (Ig), 83c
Unión
    del antígeno, 76t, 85, 86f, 89-92, 91f-93f
        epítopos y, 90
        y funciones efectoras de los anticuerpos, 94
        fundamentos estructurales y químicos, 91-92, 92f, 93f
    cadena (J), 88, 492
    diversidad, 167-169, 168f, 495
    segmentos (J), 514
        de los genes de las Ig y el RLT, 159, 159f, 160, 161f
    de extremos no homólogos, 155
Uracil-N-glucosilasa (UNG), 231, 233f
    mutaciones, 471f, 472
Urticaria, 459, 517

V

V(D)J, recombinación, 158, 160-165, 162f-165f, 177-180, 179f
    defectos, 468t, 469
V3, asa en el VIH, 486
Vacuna(s)
    de ADN, 371-372, 410t, 411, 517
        contra el VIH, 487
    adyuvantes e inmunomoduladores, 372
    antidiftérica, 325t
    antimeningocócicas, 371
    de antígenos (subunidades) purificados, 371, 517
    de antígenos artificiales, 371
    antitumorales, 410t, 411, 411f
    bacteriana y vírica atenuada e inactivada, 370-371
    de bacterias muertas, 371
    de células dendríticas, 410t, 411
    conjugada, 237, 271
    definición, 517
    estrategias para la elaboración, 370-372, 371t
    contra *Haemophilus influenzae*, 325t, 371
    contra la hepatitis A, 325t
    contra la hepatitis B, 325t, 411
    inmunidad humoral inducida, 325t
    paludismo, 369c
    de polisacáridos, 238
    de proteínas purificadas, 371
    de subunidades, 371, 517
    tumorales, 410t, 411, 411f
    de tumores inactivados, 410-411, 410t
    varicela, 4, 370
    de vectores de virus vivos, 371
    contra el VIH, 486-487
Vacunación
    antecedentes históricos, 4
    eficacia, 4, 4t
Vacuolización, en la enfermedad del injerto contra el huésped, 394f
Vaina(s) linfática(s) periarteriolar(es) (VLPA), 61, 62f, 228, 517
    focos, 228
Valencia, de las interacciones antígeno-anticuerpo, 91-92, 92f
van Rood, Jan, 100
Variación del antígeno
    por los parásitos, 368, 370f
    por los virus, 364-365
Variantes con pérdida del antígeno, 409
Variolovacuna, vectores del virus 371
Vasculitis, causada por ANCA, 423t
Vasculopatía del injerto, 386-387
Vasoactivas, aminas, en la hipersensibilidad inmediata, 451-452
Vasos linfáticos, 58, 59f
Vav, 205
VCA (antígenos de la cápside vírica), 404c
VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular 1), e integrinas, 35
VCII (vesícula de clase II), 127, 517
VCML (virus de la coriomeningitis linfocítica), 193, 364, 365
VCP-1 (proteína inhibidora del complemento del virus de la variolovacuna 1), 346
VEB. *Véase* Epstein-Barr (VEB), virus.
Vector(es)
    dirigido, 532, 533, 533f, 534f
    víricos, en las vacunas, 371, 410t, 411
    de virus vivos, en las vacunas, 371, 517
VEGF (factor de crecimiento del endotelio *vascular), anticuerpos bloqueantes,* 416
Vénulas de endotelio alto (VEA), 59, 60, 60f, 65f, 66, 66f, 517
Vertebrados, sistema inmunitario, 6c-7c
Vesícula(s)
    de clase II (VCII), 127, 517
    endosómicas
        con abundante CPH de clase II, 126, 128f
        captación de los antígenos, 124-125
        procesamiento del antígeno, 125-126, 126f, 127f
    lisosómicas, procesamiento del antígeno, 125-126, 126f, 127f
VHSK *(virus herpético del sarcoma de* Kaposi), evasión de la inmunidad, 366c
Vía
    alternativa para la activación del complemento, 330-331, 331f-333f
        definición, 517
        generalidades, 330-331, 331f-333f, 332t, 517
        proteínas, 332t

- Vía *(cont.)*
  - del calcio-calcineurina, en la activación de los linfocitos T, 199, 200f, 208-209, 209f
  - clásica de activación del complemento, 331-335, 331f, 334f, 336f
    - definición, 517
    - generalidades, 42, 43f, 330
    - proteínas, 335t
  - endosómica, 124-129, 123f, 124t, 125f-128f
  - de la lectina, para la activación del complemento, 43, 43f, 330, 331f, 335, 517-518
  - mitocondrial de la apoptosis, 255c, 256c
  - de la PKC (proteína cinasa C), en la activación de los linfocitos T, 199, 200f, 208-209, 209f
  - de la proteína cinasa (PKC), en la activación de los linfocitos T, 199, 200f, 208-209, 209f
  - del receptor
    - de muerte, de la apoptosis, 254, 255c-257c
    - de tipo *toll* (RTT), defectos hereditarios, 465t, 466-467
  - de recuperación de las purinas, defectos, 468-469, 468t
  - de transmisión de señales Jak-STAT, y transmisión de señales por las citocinas, 271, 271t, 281, 283c-285c
- *Vibrio cholerae*, 353t
- Vigilancia inmunitaria, 397, 407, 518
- VIH. *Véase* Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Viruela, 3-4, 518
  - vacunación, 4, 370
- Virus, 362-365
  - ADN
    - respuesta inmunitaria, 364
    - y neoplasia maligna, 403-405
  - citopáticos, respuestas inmunitarias, 364, 496
  - de la coriomeningitis linfocítica (VCML), 193, 364, 365
  - definición, 362, 518
  - de la gripe, 353t, 363
  - ejemplos, 353t
  - evasión de la inmunidad, 364-365, 364t, 366c
  - de la hepatitis B, 353t, 364
  - del herpes simple, 353t, 366c
  - inmunidad
    - adaptativa, 363-364, 363f
    - innata, 362-363, 363f
  - de la inmunodeficiencia
    - humana (VIH), 353t, 476-487, 518
      - características moleculares y biológicas, 476-481, 477f-480f
      - ciclo vital, 477-481, 479f, 480f
      - cuadro clínico, 484t, 485
      - epidemiología, 476, 484
      - estructura y genes, 477, 477f, 478f
      - evasión de la inmunidad, 365, 366c
      - fase
        - aguda, 481-482, 484t, 485
        - crónica, 482, 484t, 485
      - linfotrópico T, 478, 479
      - macrofagotrópico (M), 478, 479
      - nefropatía, 485
      - patogenia, 481-484, 481f, 482f
      - período de latencia clínica, 481f, 482, 482f, 485
      - progresión, 481-482, 481f, 482f
      - provirus, 480
      - reservorio y renovación, 484
      - respuestas inmunitarias, 481f, 482f, 485-486
      - técnica de Western blot, 528
      - transmisión, 484
      - tratamiento y prevención, 486-487
      - trópico doble, 479
      - variante
        - R5X4, 479
        - X4, 479
    - del simio (VIS), 486-487, 518
  - latencia, 362
  - linfótropo de los linfocitos T humanos 1 (HTLV-1), 405
    - inmunodeficiencia, 476
  - lisis, 362
  - oncógenos, antígenos, 403-405, 404c-405c
  - del papiloma humano (VPH)
    - anticuerpos, 408
    - y neoplasia maligna, 403, 405
    - vacuna, 411
  - del sarampión, inmunodeficiencia, 476
  - del tumor mamario murino, 409
- VLA (antígeno muy tardío), moléculas, 33c, 34c
- VLA-4 (antígeno muy tardío 4), 430c
  - en la migración de los linfocitos T de memoria, 311
- VLA-5 (antígeno muy tardío 5), en la migración de los linfocitos T de memoria, 311
- VLPA (vainas linfáticas periarteriolares), 61, 62f, 228, 517
  - focos, 228
- von Behring, Emil, 8
- von Pirquet, Clemens, 423
- von Willebrand, factor, en el rechazo de los aloinjertos, 384
- VPH (virus del papiloma humano)
  - anticuerpos, 408
  - vacuna, 411
  - y neoplasia maligna, 403, 405

W

- WASP (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich), 474
- Weibel-Palade, cuerpos, 32c
- *Western blot*, 502, 518, 528, 529f. *Véase también* Inmunotransferencia.
- Wiley, Don, 102
- Wiskott-Aldrich, síndrome, 473t, 474, 515
- Wright, Almroth, 9
- *Wucheria bancrofti*, 367t

X

- Xenoantígenos, 377, 392, 518
- Xenoinjerto, 377, 518
  - rechazo, 392
- Xenorreactivo, definición, 377, 518
- Xenotrasplante, 391-392
- *Xid*, 171, 471

Y

- Yalow, Rosalyn, 525

Z

- Zinkernagel, Rolf, 114
- Zona
  - de equivalencia, 92, 93f
  - de exceso
    - de anticuerpos, 92, 93f
    - de antígenos, 92, 93f
  - marginal
    - del bazo, 61, 62f, 518
    - linfocitos B, 61, 174, 174f, 175, 238, 504